

Aus der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Barth

**Zum Problem der gegengeschlechtlichen
Hormonbehandlung
von metastasierenden Hodentumoren
unter der Strahlentherapie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorelegt von
Dorothea Steckenmesser
aus Gießen

Gießen 1970

Aus der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Barth

**Zum Problem der gegengeschlechtlichen
Hormonbehandlung
von metastasierenden Hodentumoren
unter der Strahlentherapie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorelegt von
Dorothea Steckenmesser
aus Gießen

Gießen 1970



Dekan: Professor Dr. med. E. R. Habermann

Referent: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. G. Barth

Korreferent: Priv. Doz. Dr. Klaus Noeske

Inhalt

I. Allgemeines zur Frage der Geschichte, der Häufigkeit und der Einteilung der Hodenmalignome ..	1
II. Theorien zur Genese	4
1. Monistische Entstehungstheorie.....	6
2. Dualistische Entstehungstheorie	7
III. Zusammenfassende Literaturübersicht	
1. Differenzierung der verschiedenen Hodentumoren	
A. Histologie	10
B. Ätiologie	12
C. Germinale und nicht-germinale Hodentumoren...	13
D. Altersverteilung	15
2. Diagnostik der Hodentumoren	16
3. Endokrines Verhalten	
A. Methoden zur Hormonbestimmung	19
B. Gonadotropinausscheidung bei Seminomen	24
C. Gonadotropinausscheidung bei Terato-Carcinomen, Pseudoseminomen und Chorionepitheliomen	25
D. Hormonbildung der nicht-germinalen Geschwülste	27
4. Metastasierung	
A. Lokalisation	27
B. Stadieneinteilung	32
C. Metastasennachweis	33
D. Prognose.....	35
5. Therapie	
A. Operative Therapie	35
B. Radiotherapie und ihre Komplikationen	37
C. Zytostatische Therapie	42
D. Hormonale Therapie	45
E. Therapieergebnisse	45
IV. Zusammenstellung des eigenen Krankengutes	
1. Verteilung der Hodenmalignome nach Häufigkeit, Histologie, Seitenlokalisation und Alter der Patienten	52
2. Diagnostik	58

3.	Metastasierung	
	A. Untersuchungsmethoden zum Metastasennachweis..	58
	B. Endokrines Verhalten	61
	C. Metastasen als Tumorerstsymptom	62
	D. Seminometastasen	63
	E. Terato-Carcinommetastasen	64
	F. Metastasenlokalisation	65
4.	Therapie	
	A. Operative Therapie	67
	B. Radiotherapie mit konventioneller Röntgen- bestrahlung und Tele-Kobalt-Gamma-Bestrahlung.	68
	C. Genetische Strahlenbelastung	75
	D. Ergebnisse der Strahlentherapie	75
	E. Zusätzliche zytostatische Therapie und ihre Ergebnisse	81
V.	Zusätzliche Therapie mit Östrogenen	
	1. Wirkung der Östrogene bei Malignomen	87
	2. Antihormonelle Therapie bei geschlechtsab- hängigen Tumoren	89
	3. Nebenwirkungen der Östrogentherapie	92
	4. Ergebnisse der Östrogentherapie	94
	A. Therapieergebnisse bei Seminomen	94
	B. Therapieergebnisse bei Terato-Carcinomen	95
VI.	Diskussion	104
VII.	Zusammenfassung	108
VIII.	Literaturverzeichnis	110

Allgemeines zur Frage der Geschichte, der Häufigkeit und der Einteilung der Hodenmalignome.

Über die Behandlung und Differentialdiagnose von Schwellungen, Entzündungen sowie Tumoren der Hoden berichtet bereits CELSUS, ein römischer Encyclopädist zur Zeit Christi.

Das differentialdiagnostisch wichtige Symptom des durchscheinenden Lichtes bei Hydrocelen ist von ihm beschrieben.

GALEN (131-210 n.Chr.) unterscheidet sieben Hodenerkrankungen, darunter die Hydrocele und die Sarcocoele. Zur Sarcocoele rechnet er alle Tumoren und Entzündungen des Hodens gemeinsam. Diese Einteilung hält sich bis in das Mittelalter. CELSUS erkennt schon richtig, daß eine Heilung einer Sarcocoele durch Ablatio testis nicht erfolgversprechend ist, wenn der Samenstrang vom Tumor mitergriffen ist.

PIERRE FRANCO, ein französischer Chirurg um 1550, hält die Sarcocoele für eine krebsige Erkrankung. Er unterbindet den freigelegten Samenstrang mitsamt der Gefäße und trägt später den mortifizierten Hoden ab (GURLT 1898).

1696 beschreibt SAINT-DONAT einen Hodentumor, der rudimentäre Schädelknochen und embryonale Augenanlagen enthält.

Später wird für diese Tumoren der Name Teratom geprägt, was so viel wie "Wundergeschwulst" heißen soll.

CHEVASSU tritt 1906 für die Trennung der großzelligen Hodentumoren ein und faßt sie in eine einheitliche Gruppe zusammen, die er Seminome (vom Samenepithel abstammend) nennt. Vorher waren diese Seminome den verschiedensten Malignomgruppen zugeordnet worden.

Häufigkeit:

Maligne Hodentumoren treten im Verhältnis zu anderen bösartigen Geschwülsten beim Mann selten auf; die Häufigkeit wird mit 0,06 % bis 2 % (GILBERT und HAMILTON 1940, PAUL 1961,

EICHHORN et al. 1966, ALKEN 1968) angegeben. An Testistumoren sterben 0,64 % aller männlichen Toten, die an malignen Tumoren ad exitum kommen (GILBERT und HAMILTON 1940). In der Bundesrepublik starben 1956 211 Männer an einer bösartigen Neubildung des Hodens, also 9 Menschen auf eine Million Einwohner oder 0,4 % der männlichen Gesamtkrebssterblichkeit. EHLERS et al. 1960 und ALKEN et al. 1968 beziffern die Hodentumoren mit 1 % aller Organgeschwülste beim Mann. Umgerechnet auf die lebende Bevölkerung leiden 0,0013 % aller Männer an einem Hodentumor. Nach der Mehrzahl der Autoren sind 95 % der Hodentumoren maligne (von ALBERTINI 1954, REINHARD 1956, KUTTIG 1965, ALKEN 1968).

Maligne Hodentumoren

Maligne Hodentumoren bilden histopathologisch und nach ihrer Genese eine nicht einheitliche Gruppe maligner Tumoren. Auf die ersten grundlegenden Arbeiten von WILMS (1896), CHEVASSU (1906) und spätere Arbeiten von OBERNDORFER (1931), FRIEDMAN und MOORE (1946), SCHNYDER (1951, 1952), von ALBERTINI (1954, 1955) gehen verschiedene Einteilungsprinzipien zurück. Zur Zeit werden im deutschen Sprachraum, jedoch auch weitgehend in der gesamten übrigen Welt, die malignen Hodentumoren nach dem Einteilungsprinzip der U.I.C.C.* eingeteilt.

1. Germinale Geschwülste
2. Nicht-germinale Geschwülste

1. In die größere Gruppe der germinalen Geschwülste fallen:

- a) Seminom
- b) choriales Carcinom = malignes Teratoblastom

- I. embryonales Carcinom
- II. teratoides Carcinom
- III. maligner Misch tumor
- IV. Chorio-Carcinom = Chorioepithelium

* U.I.C.C.: Union internationale contre cancer

2. In die kleinere Gruppe der nicht-germinalen Geschwülste fallen: Fibrosarkom, Myosarkom, maligner Stroma-Tumor = Sertoli-Zelltumor, Tumor der interstitiellen Zellen = maligner Leydig-Zelltumor, Tumoren des retothelialen Systems (Lympho-, Retothelsarkom, Lymphogranulomatose).

Benigne Hodentumoren

Zu den gutartigen Tumoren des Hodens werden die nichtentarteten Leydig-Zelltumoren und Sertoli-Zelltumoren, die Mesotheliome, Fibrome, Myome und Hämangiome gerechnet. Das Teratomaadultum (reines Teratom) muß als potentiell maligne betrachtet und zu den semimalignen Hodentumoren gerechnet werden (OBERNDORFER 1931, SCHNYDER 1951, von ALBERTINI 1955, NOTTER 1964).

Auch heute besteht bei den verschiedenen Autoren keine Einheitlichkeit der Terminologie und Klassifizierung der einzelnen Hodengeschwülste. Ursache hierfür ist vor allem die Unsicherheit und wechselnde Auffassung über die gewebliche Herkunft.

Deutschsprachige Autoren unterscheiden in der Gruppe der germinalen Geschwülste die beiden Hauptformen Seminome und maligne Teratome. Chorionepitheliome werden als teratoide Geschwülste im weitesten Sinne aufgefaßt (OBERNDORFER 1931, SCHNYDER 1951, von ALBERTINI 1955). Die Seminome bestehen hierbei aus rein organoblastischen Anteilen, während die chorialen Carcinome (mitsamt den Pseudoseminomen) aus organoblastischen und trophoblastischen Anteilen bestehen. Es wird bewußt darauf verzichtet, auf die Vielzahl der Einteilungsprinzipien und Theorien über die Genese der Hodentumoren einzugehen, da man heute weitgehend einer einheitlichen Einteilung entgegenstrebt. Verschiedene Theorien zur Genese des Hodentumors besitzen größtenteils nur historische Bedeutung. Es soll deshalb nur kurz auf die wichtigsten zur Zeit diskutierten Ansichten über die Genese der Hodentumoren eingegangen werden.

II. Theorien zur Genese

Die Herkunft der Hodentumoren wird einmal auf im Verlauf der Entwicklung abgelöste oder schon embryonal verirrte U r - k e i m z e l l e n zurückgeführt (OBERNDORFER 1931, GORDON-TAYLOR 1947). Zum anderen werden bestimmte tumorauslösende Faktoren (auch genetische) auf die Spermatogonien für die Tumorbildung herangezogen (MELICOW 1955).

WILMS (1896), EWING (1911), OBERNDORFER (1931), MELICOW (1955) u.a. leiten alle Hodentumoren von der sogenannten "Urkeimzelle" ab. Die Urkeimzelle wird als totipotenter Keim aufgefaßt, der die Fähigkeit zur pluripolaren Ausreifung besitzt, wobei diese Urkeimzelle entweder als eine während der embryonalen Entwicklung zurückgebliebene Zelle (WILMS 1896, MICHALOWSKY 1928) zu betrachten ist oder als eine aus den embryonalen Spermiogonien mit ihrer Pluripotenz (PFANNENSTIEL 1895) entstandenen Zelle mit entsprechenden Entwicklungsfähigkeiten ("keimähnlicher Parasit") anzusehen ist. Es scheint diesen Autoren möglich, alle Hodengeschwülste unter dem Gesichtspunkt der teratoiden oder rudimentär-teratoiden Neubildungen zu vereinigen, gerade weil sie auch bei den einfachsten Tumoren hier und da verschiedenartigste Gewebsmischungen gesehen haben. OBERNDORFER (1931) sieht sowohl die Möglichkeit der Entstehung eines Hodentumors aus erhalten gebliebenen totipotenten Keimen als auch die Entwicklung multipotenter Zellen aus den samenbildenden Epithelien der Hodenkanälchen im späteren Leben in Betracht. Die Seminome werden von diesen Autoren (WILMS 1896, EWING 1911, OBERNDORFER 1931 u.a.) als einseitig verkrebste Teratome betrachtet. Als Beweise führen sie an

- a) daß Knorpelinseln innerhalb eines Seminoms gefunden werden (OBERNDORFER 1931),
- b) daß Seminome mit chorionepitheliomatösen Metastasen auftreten,

- c) daß bei Gefäßeinbrüchen eines Seminoms atypische trophoblastische Zellen im Gefäßlumen gefunden werden,
- d) daß solide Abschnitte in verkrebsten Hodenteratomen, die Seminomcharakter haben, gefunden werden,
- e) daß Frühformen der MICHALOWSKY'schen Zinkteratome Seminominseln enthalten,
- f) daß reine Seminometastasen sich finden, die von Teratoblastomen ausgehen,
- g) und schließlich die Hormonbildung der sogenannten Pseudoseminome.

CHEVASSU (1906) und mit ihm später PEYRON (1936), SCHNYDER (1952), von ALBERTINI (1954) leiten dagegen das Seminom aus einer Entartung der Spermatogonien ab. Sie stellen die Seminome als homologe Tumoren den heterologen Tumoren gegenüber und bezeichnen die Seminome als hodeneigene Geschwülste, als sogenannte "spezifische Hodencarcinome" (SCHNYDER 1951). Im Sinne ihrer Theorien bezeichnen sie die oft in Teratomen gefundenen Seminom-Inseln als reaktive Tumorbildung auf dem Wege über ein atrophisches Samenepithel; sie sehen die Entstehung eines Seminoms über die atypische Spermiogenese bis zur Ausbildung eines Seminoms in 5 - 10 % (PEYRON 1936). Daß die Seminome den teratoiden Geschwülsten zugerechnet werden, rührt vor allem von Beobachtungen an den sogenannten "Pseudo-Seminomen" her, die jedoch als hormonproduzierende Hodentumoren als "trophoblastische Geschwülste" betrachtet werden müssen. Diese "Pseudoseminome" sind unbedingt der großen Gruppe der chorialen Carcinome zuzurechnen und völlig von den Seminomen zu trennen. Alle germinalen Hodentumoren, außer den echten Seminomen, werden als choriale Carcinome bezeichnet, denen sowohl die teratoiden Carcinome als auch die chorionepitheliomatösen Carcinome als eine Sonderform zuzuordnen sind. Die Seminomknoten bei MICHALOWSKI's experimentell erzeugten Zinkteratomen werden nicht als Vorstufen von Teratomen, sondern wie bei den menschlichen Teratomen als reaktiv im Hodenparenchym entstandene selbständige Geschwülste gedeutet. Die chorialen

Carcinome werden als selbständige Geschwulstformen den Seminomen gegenübergestellt.

SCHNYDER (1952) bezeichnet erstmals solche Tumoren als Pseudo-seminome, die vom histopathologischen Bild den Seminomen gleichen, klinisch und hormonal sich wie choriale Carcinome verhalten. Die Chorionepitheliome werden ebenfalls als teratoide Carcinome betrachtet, wobei eine stärkere Wucherung des trophoblastischen Tumoranteils auftreten soll und deshalb eine größere Hormonbildung auftritt.

Die Frage der Malignität der nicht verkrebsten Teratome wird noch verschiedentlich diskutiert. WILMS (1896) bezeichnet sie noch als benigne, während EWING (1911), OBERNDORFER (1931), SCHNYDER (1951, 1952) u.a. sie als maligne oder potentiell maligne bezeichnen, da sie regelmäßig zu einem gewissen Zeitpunkt verkrebsen und sogar schon vormetastasieren und damit zum Tode führen können (WALTHER 1948).

1) Monistische Entstehungstheorie

I. Der carcinogene Stoff (Faktor? Gen?) veranlaßt Keimzellen (sogen. Urkeimzellen oder auch Spermiogonien) zur Teilung und Vermehrung, zugleich hemmt er ihre trigerminale Potenz (Potenz zur Endothel-, Mesothel-, Epithel- Entwicklung). Die Zellen behalten ihre Form bei, der Tumor hat eine monozelluläre Struktur: Seminom (MICHALOWSKY 1928, OBERNDORFER 1931, ROTH 1950, MELICOW 1955 u.a.).

II. Die auslösende Ursache regt die Zellen zur Teilung an, zugleich veranlaßt sie die Zellen zur Auslösung der in ihren Kernen enthaltenen trigerminalen Potenz (ohne daß sie sich mit einer Eizelle vereinigt hätten). Nun kommt es zur Ausbildung von embryoartigen Geschwülsten: Embryonale bzw. teratoide Carcinome (MELICOW 1955).

- a) Entstehung des Organo- und Trophoblasten aus zurückgebliebenen Urkeimzellen: Teratom.
- b) Entstehung aus embryonaler Spermatogonie, die in beide Richtungen entarten kann.
- c) Entstehung aus normaler Spermatogonie.

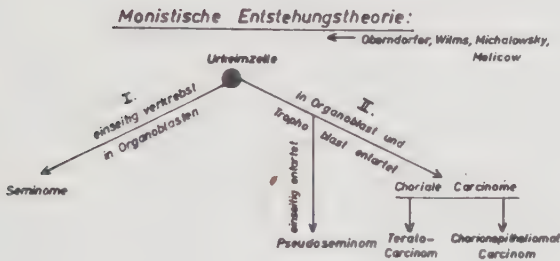


Abb. 1: Schematische Darstellung der monistischen Entstehungstheorie.

2) Dualistische Entstehungstheorie

Nach CHEVASSU (1906), SCHNYDER (1951,1952), von ALBERTINI (1954) u.a. entstehen die verschiedenen Hodentumoren aus grundsätzlich zwei verschiedenen Zellarten. Sie unterscheiden grundsätzlich die sogenannten "Dysgerminome" von den "Dys-embryomen". Die Dysgerminomentstehung wird so gesehen, daß sich aus entarteten Spermatogonien Seminome (spezifische Hodencarcinome) entwickeln. Als Dysembryome werden die chorialen Carcinome (chorionepitheliomatöses Carcinom, teratoides Carcinom, embryonal-teratoides Carcinom) bezeichnet.

Ihre Genese wird durch die Blastomeren-Theorie von MARCHAND (1900) und BONNET (1901) erklärt. Das Wesen der Marchand-Bonnet'schen Theorie (Blastomeren-Theorie) wird durch folgende drei Möglichkeiten bestimmt.

- a) Bei der Entwicklung eines befruchteten Eies werden ein oder mehrere Blastomeren abgespalten und, statt in den Keimkörper zu geraten, gelangen sie in die erste Anlage der Geschlechtsdrüsen. Daraus entstehen später teratoide Geschwülste. Daß gerade Teratome häufig im Geschlechtsapparat sitzen, komme daher, daß das Urogenitalsystem im Verhältnis den größeren Teil des Keimes einnimmt.
- b) Gleichzeitig mit der Eizelle wird auch ihr Richtungskörperchen befruchtet, welches ins Ovarium oder andere Teile des Fötus eingeschlossen werden kann und sich später in einen zwillingsähnlichen unvollständigen Embryo umwandelt.
- c) Das Entwicklungszeitmaß einer oder mehrerer Blastomeren verzögert sich im Anfangsstadium; diese zurückgebliebenen Blastomeren können in stärker differenzierte Keimgebiete eingeschlossen sein, wo sie als totipotente Keime bleiben und sich später zu Teratomen entwickeln.

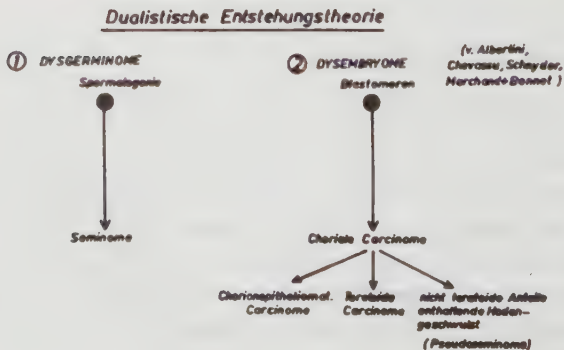


Abb. 2: Schematische Darstellung der Dualistischen Entstehungstheorie.

WILMS (1896) weist als erster nach, daß Embryome und Teratome aus Abkömmlingen aller drei Keimblätter bestehen, woraus er den Schluß zog, daß diese Neubildungen eine und dieselbe Entstehungsquelle haben, also als rudimentäre Früchte betrachtet werden können, das heißt, aus den Geschlechtsdrüsen entstehen.

WALDEYER (1870) leitet die Dermoidcysten des Ovars und die Hodenteratome von Ei- bzw. Samenzellen ab. Er nimmt an, daß diese Tumoren durch einen Teilungsprozeß der Ei- bzw. Samenzelle im Endeffekt stärker differenzierbare Produkte seien als die Zellen, aus denen sie entstanden sind. WALDEYER sah in dieser entstandenen Zelle, die stärker differenzierbar ist, eine Art parthenogenetischen Entstehungsmechanismus.

Auch PFANNENSTIEL (1895) glaubt, daß das Ei oder der Samen auf parthenogenetischem Wege ein Gebilde produziere, welches in Unvollkommenheit der Entwicklung und in atypischer Anordnung Teile des menschlichen Körpers enthält. PFANNENSTIEL räumt jedoch ein, daß "die Parthenogenese" nur eine bildliche Bedeutung habe, man wolle damit lediglich sagen, daß die Entwicklung der teratoiden Geschwülste aus der unbefruchteten Eizelle entsteht. Das bedeutet, daß er sich der Blastomeren-Theorie mehr oder weniger anschließt.

Beide Entstehungstheorien beinhalten eine verbindende Übergangsform, die Pseudoseminome. Sie stellen histopathologisch ihrem Aussehen nach das Bild der Seminome dar, ihrem biologischen Verhalten nach im Hinblick auf ihre Metastasierung und ihr hormonales Verhalten sind sie eindeutig den chorialen Carcinomen zuzuordnen.

Die Frage, ob eine der beiden diskutierten Entstehungstheorien die richtige ist, ist bis heute nicht geklärt. Denkbar ist, daß beide Entstehungsmechanismen möglich sind, daß einmal aus Urkeimzellen alle denkbaren Hodentumoren entstehen können:

Sowohl die gemischten teratoiden Carcinome, die einseitig entwickelten Seminome. Zum anderen ist ebenfalls denkbar, daß aus normalen Spermatogonien durch äußere Faktoren ein maligner Tumor sich aus einem Keimblatt eines schon vorhandenen gutartigen Teratoms entwickeln kann im Sinne aller denkbaren Hodentumoren. Auch in unserem eigenen Material finden sich Hinweise für die Möglichkeit dieser drei Entstehungsmechanismen. Wir haben Seminome, die auf dem Boden eines Teratoms entstanden sind, Seminometastasen von teratoiden Carcinomen herrührend, Pseudoseminome und chorion-epitheliomatöse Metastasen, die aus teratoiden Carcinom entstanden sind.

Dem Einteilungsprinzip von ALBERTINI und SCHNYDER schließen wir uns an. Wir rechnen die Seminome zu den Dysgerminomen, entstanden aus normalen Spermatogonien durch tumorauslösende Faktoren. Alle anderen malignen Hodentumoren (Pseudoseminome, teratoide Carcinome, Chorionepitheliome) zählen wir zu den sogenannten Dysembryomen, zur großen Gruppe der chorialen Carcinome mit organo- und trophoblastischen Bestandteilen.

III. Zusammenfassende Literaturübersicht

1) Differenzierung der verschiedenen Hodentumoren.

A) Histologie

Auch die histologischen Merkmale lassen sich am leichtesten nach dem oben genannten Einteilungsschema der Hodentumoren (so wie es nach den Vorschlägen der U.I.C.C. sich immer mehr durchsetzt) einteilen.

Seminome zeigen rein zelluläre Struktur mit großen runden Zellen. Das Plasma ist meist blaß, basophil, die Kerne rund, chromatinreich. Sie werden unter die soliden Tumoren eingeordnet, haben meist trabekuläre Struktur mit feinen spärlichen mesenchymalen Septenbildungen. Mitosen sind jedoch nicht häufig nachweisbar; häufig sind dazwischen

liegende lymphocytäre Infiltrate.

Embryonale Carcinome stellen Teratome mit stärkerer Vermehrung der Epithelien dar. Sie zeigen im Gegensatz zu den reinen Teratomen eine gewisse Unreife der Gewebsformationen. Man erkennt typisch ungezügelteres Wachstum, infiltrierend wachsende epitheliale Formationen mit häufig zum Teil soliden, zum Teil adenomatös-papillären Wuchsformen. Diese epithelialen Geschwulstanteile sind vorwiegend dem Entoderm zuzurechnen. Sie zeigen meist deutliche Zell- und Kernpolymorphien und Mitosen. Häufig sind Blutungen sowie Nekrosen nachweisbar. Entsprechend allen teratoiden Carcinomen findet man außerdem an einigen Stellen Gewebsformationen der zwei restlichen Keimblätter, glatte Muskelzellen, bindegewebsartige Formationen, Knorpelformationen, auch Formationen anderer maligner Hodengeschwülste wie zum Beispiel seminomartige Gewebsbezirke. Auch kleine solide epitheliale Lager mit Plattenepithelien, die sogar Übergänge in Verhornung zeigen, sind zu finden.

Die Terato-Carcinome zeigen stärkere Ausdifferenzierung der beiden anderen Keimblätter. Die Chorio-Carcinome unterscheiden sich histologisch nicht von den Chorion-epitheliomen der Frau (von ALBERTINI 1955). Allerdings, wie oben schon mehrfach erwähnt, stellen diese Tumorformen keine reinen Typen dar und es finden sich immer wieder Mischtypen aus den verschiedensten Formen (vor allem bei Serienschnitten feststellbar), oder auch, wie oben ebenfalls schon erwähnt, entsprechen die Metastasen einer anderen Hodentumorart als der Primärtumor selbst. Die choriale Differenzierung kann wechselnd stark ausgeprägt sein, jedenfalls stellen die Chorio-Carcinome einen Tumor dar, in dem ein Teil der Zellen eine choriale Differenzierung aufweist und in welchem Zellen der Syncytio-Trophoblasten nachweisbar sind (EDER 1968).

B) Ätiologie

Es gibt keine gesicherte Ätiologie. ENDTNER und WILDBOLZ (1962) weisen auf eine mögliche Gleichgewichtsstörung im Hormonhaushalt hin, wie sie auch bei anderen hormonell abhängigen Organtumoren gefunden wird (K.H.BAUER 1963). Traumen werden schon seit WILMS (1896) als tumorauslösend angesehen. OBERNDORFER (1931) erkennt in einer begrenzten Zahl von Fällen Traumen als auslösende Ursache an, sieht jedoch wie fast alle Autoren im Trauma meist ein dem Kausalitätsbedürfnis des Patienten entspringendes Moment. Ein sicherer Beweis steht bisher aus. MICHALOWSKY's (1928) experimentell erzeugte Hodentumoren werden von manchen Autoren als durch das Trauma der Injektion entstanden gedeutet. Dadurch, daß sie jedoch nicht mehr reproduzierbar waren, dürfte dieser Ätiologiebeweis hinfällig sein.

Der Kryptorchismus als ätiologisches Moment der Entstehung von Hodengeschwülsten gilt als statistisch bewiesen. Eine Fehlentwicklung oder Atrophie der Testes ist in jedem Falle von Einfluß. In atrophischen Hoden entwickelt sich oft ein Seminom. NOTTER (1964) hat in 11 % bei einseitigem, in 24,6 % bei beidseitigem Kryptorchismus einen malignen Hodentumor in den retinierten Testes festgestellt. GILBERT und HAMILTON (1940) haben bei 11 % unter 7000 untersuchten Hodenmalignomen einen Befall ektoper Hoden festgestellt, GORDON-TAYLOR (1947) bei 11,8 %. Während 0,0013 % der männlichen Gesamtbevölkerung an einem Hodentumor erkranken, beträgt die Zahl bei Patienten mit Kryptorchismus 0,23 %. Bei normal gelegenen Hoden ist das Verhältnis von Hodentumorpunkten zur allgemeinen männlichen Bevölkerung 1:1500, bei dystopen Hoden 1:9. Nach GILBERT und HAMILTON (1940) ist die Häufigkeit bei dystopen Hoden 48 mal größer als bei normal descendierten. Auch beim operativ in das Scrotum verlagerten Testis ist der Tumorbefall häufiger. Nach GORDON-TAYLOR (1947) zeigen 13,1 % der operativ geheilten retinierten Hoden ein späteres Tumorstadium.

FARKAS (1958) beobachtete bei Kryptorchismus eine Vermehrung der Leydig'schen Zellen. Bei der dabei entstehenden androgenen Überproduktion wird die hypophysär entstehende ICSH- sowie FSH-Bildung gehemmt. Eine Hormonwirkung in der Ätiologie wird von diesem Autor diskutiert.

MICHALOWSKY (1928) sieht als Entstehungsprinzip bei seinen experimentell aufgetretenen Hodentumoren den Umstand der Befreiung samenbildender Zellen aus den Samenkanälchen an, d.h. die Wandzerstörung der Kanälchen und das Vorhandensein noch anderer Einflüsse (Zinkchlorid), bei welchen der Wucherungsvorgang der aus den Samenkanälchen befreiten Zellen über den Degenerationsvorgang der Kanälchen überwiegt. Durch andere Traumen ließen sich seine Tumoren nicht erzeugen. MICHALOWSKY sieht in den Spermatogonien mit ihrer Pluripotenz allein die ursprünglichen Zellen für die Entstehung der Hodentumoren.

Eine dysontogenetische Bedingtheit für die Entstehung maligner Hodentumoren sieht K.H. BAUER (1963) als maßgebliche Ursache an. Die in Ovarien oder an anderen Stellen manchmal ektopisch entstehenden Hodenmalignome müßten ihrer Herkunft nach aus undifferenzierten Keimzellen stammen. In unserem Krankengut finden sich ein Seminom und ein Chorionepitheliom des Mediastinums sowie ein Seminom der rechten Leiste bei völlig unauffälligen Hoden. BAUER weist auf den aufsehererregenden Fall eines Pseudohermaphroditen mit Uterus und Tuben hin, bei dem in den Hodenanlagen im Bauch alle Arten von Hodentumoren gefunden wurden. Das Zusammentreffen von Kryptorchismus, Poliorchie und maligner Entartung von zwei der drei Hodenanlagen mit Pseudohermaphroditismus kann BAUER nur als frühembryonale genetisch bedingte Tumorauslösung deuten.

C) Germinale und nicht-germinale Hodentumoren

Nach MELLICOW (1955) sind 95 % der Hodentumoren germinalen Ursprungs, 5 % nicht-germinalen Ursprungs. 96 % aller Hodentumoren sind bösartig, 4 % gutartig (von ALBERTINI 1954).

Nach K.H.BAUER sind 99 % bösartig.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in der Literatur gefundene prozentuale Verteilung aller malignen Hodentumoren.

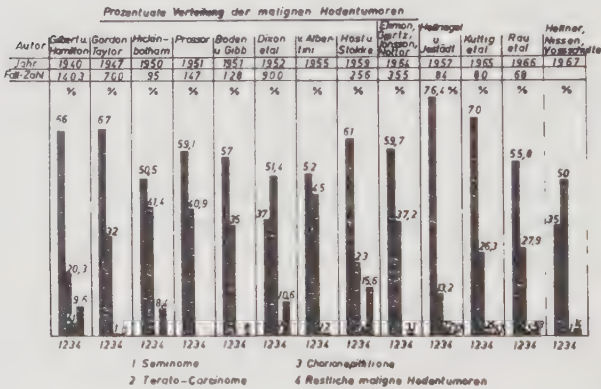


Abb. 3: Prozentuale Verteilung der Hodenmalignome.

Die Mehrzahl der Autoren gibt für die Seminome eine prozentuale Verteilung zwischen 55 % und 70 % an. Viele geben für die Seminome 66 %, für den Rest 33 % an. Der Rest verteilt sich auf die Terato-Carcinome, wobei die Chorionepitheliome durchschnittlich bei 1 - 2 % liegen. Wenige Autoren berichten jedoch über höhere Verteilungsprozente bei Terato-Carcinomen. Eine große Anzahl Autoren gibt an, daß sie sich bei einigen Fällen nicht über die endgültige Bezeichnung im klaren waren, sie bezeichnen diese malignen Hodentumoren als sogenannte "Mischformen". Diese sind sicher zu der großen Gruppe der teratoiden Geschwülste zu rechnen, meist hat sich bei diesen Tumoren ein Zelltypus am stärksten vermehrt, so daß der Tumor mehr oder weniger nach diesem vorherrschend gefundenen Zelltypus

benannt wird. THOMPSON (1953) fand von 43 germinalen Hodentumoren 13 Mischformen und nannte ebenfalls die Tumoren nach den am meist gefundenen Zelltyp. FRIEDMAN und MOORE (1946) geben an, daß 6 % der von ihnen gefundenen primären Embryonal-Carcinome und 15 % der primären Terato-Carcinome Herde von Chorio-Carcinomzellen in Serienschnitten enthalten. DIXON und MOORE (1952) fanden bei 20 - 30 % der Metastasen von Terato-Carcinomen choriale Herde bzw. reine Chorionepitheliometastasen.

Nicht-germinale Hodentumoren sind selten, ihre Häufigkeit wird mit 1 - 4 % angegeben (MELLICOW 1955). Der Zwischenzelltumor stammt von den Leydig'schen Zellen ab. Er bildet Östrogene und auch Androgene (KARL 1968). Seine hormonelle Aktivität führt zu Gynäkomastie und Impotenz. Die Leydig-Zelltumoren können sogar Vorstufen von Corticosteroiden bilden, manchmal sogar Cortisol. Maligne Leydig-Zelltumoren scheiden meist größere Mengen Androgene aus als benigne Hodentumoren. Der Stromatumor stammt von den Sertolizellen ab und entfaltet manchmal östrogene Wirkung.

Lymphosarkome, Retothel-Sarkome sowie Lymphogranulome sind unter den nicht-germinalen Tumoren die am häufigsten vertretenen Gruppen. Andere bösartige Geschwülste des Hodens sowie seiner Anhangsgebilde, wie zum Beispiel Fibrosarkome, Endotheliome, Haemangiome und Plasmocytome sind seltene Beobachtungen. Auch Metastasen anderer Geschwülste in den Hoden werden, wenn auch selten, geschildert.

) Altersverteilung

Alle Hodentumoren zusammengefaßt weisen einen Gipfel zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr auf (OBERNDORFER 1931, BATSAKIS 1961, EKMAN 1964, ALKEN 1968).

Seminome treten vor der Pubertät selten auf (SCHNYDER 1952). Nach OBERNDORFER (1931), SCHNYDER (1952), NOTTER (1964) treten Seminome zwischen dem 35. und 50. Altersjahr gehäuft auf. Andere Autoren engen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr die größte Häufigkeit ein (PROSSOR 1951). GORDON-TAYLOR (1947) sah die meisten Seminome im 29. Lebensjahr.

Teratome weisen einen Gipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auf (PROSSOR 1951). EKMAN (1964) und NOTTER (1964) sahen die meisten Teratome im 29. Lebensjahr. Teratome werden auch schon in der ersten Lebensdekade beobachtet (SCHNYDER 1951).

Chorio-Carcinome werden schon im Kindesalter beobachtet (K.H.BAUER 1963, EKMAN 1964, NOTTER 1964). HICKINBOTHAM (1950) gibt den jüngsten teratoiden Hodentumor mit 13 Monaten, den ältesten mit 81 Jahren an. Bei den Seminomen war der Jüngste 22 Jahre alt, der Älteste 75 Jahre.

In Übereinstimmung mit fast allen Autoren berichten SCHNYDER (1952), von ALBERTINI (1955), EKMAN (1964), NOTTER (1964), KUTTIG (1955), ROEHL (1968), daß die Mehrzahl der Seminome eine Lebensdekade später liegt als die Mehrzahl der Teratome.

2) Diagnostik der Hodentumoren

Die ersten Symptome, die den Hodentumorträger zum Arzt führen, können ganz unterschiedlicher Art sein. Hodenschwellung, Schweregefühl im Hoden, Schmerzen im Hoden oder im gastro-intestinalen Bereich, Gewichtsabnahme sowie Metastasen ohne bekannten Primärtumor sind die häufigsten Erstsymptome. Eine Gynäkomastie findet sich meist nur bei den nachweisbar hormonell aktiven Tumoren wie beim Chorionepitheliom, aber auch bei teratoiden Malignomen oder Pseudoseminomen.

Die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bei einem Hodentumor sind groß, da die zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden mehr oder weniger Hilfsmethoden sind. Der Untersucher ist auf Sehen, Tasten und Erwägen der differentialdiagnostischen Möglichkeiten angewiesen. Anamnestisch wird außer der Hodenschwellung das Gefühl des "schweren Hodens", die Schmerzlosigkeit des geschwollenen Hodens und eine glatte Oberfläche als charakteristisch hervorgehoben (STÄHLER 1952, HUTH 1962, STEPHEN 1962, IMMEL 1966, GRIMMER 1966).

Bei einer Vergrößerung des Hodens muß grundsätzlich an einen Hodentumor gedacht werden, wobei die Malignität bei 95 - 99 % liegt (KAPLAN 1950, K.H.BAUER 1963, GRASSET 1963).

Differentialdiagnose

I. Entzündungen

1. Akute Orchitis (einzeln auftretend oder als Begleiterkrankung vor allem bei Parotitis, Typhus, Pneumonie, Polyarthrititis u.a. Erkrankungen)
2. Urethrogene Orchitis und Epididymitis durch metastatische Ausbreitung (Keimnachweis, Schmerzen, Fieber, meist ist der nicht erkrankte Nebenhoden vom Hoden gut abgrenzbar)
3. Hoden-Tbc
(Lungenbefund, höckrige Oberfläche, Nebenhoden primär erkrankt, meist vergesellschaftet mit Prostata- oder Samenbläschen-Tbc)
4. Lues, Gumma
(Selten, Fistelbildung, serologische Reaktionen)

II. Zystische Erkrankungen

1. Hydrocele testis (Flüssigkeitsansammlung in der gesamten Tunica vaginalis)
Idiopathische und symptomatische Formen. Skrotalhaut gut verschiebbar, Fluktuation.

Diaphanoskopie: Durchscheinend, gegen Leistenring gut abgrenzbar (Differentialdiagnostisch wichtig zur Abgrenzung eines bis ins Skrotum reichenden Leistenbruches, wobei ein eingeklemmter Leistenbruch, vor allem beim Kleinkind, manchmal Schwierigkeiten bereitet)

2. Hydrocele funikuli spermatici

(Flüssigkeitsansammlung in einem offen gebliebenen Abschnitt des Processus vaginalis, bei Säuglingen und Kindern häufig. Differentialdiagnostisch auch hier Schwierigkeiten bei Abgrenzung einer inkarzerierten Hernie. Allgemeinbefinden entscheidend, evtl. Operation)

3. Haematocele (traumatisch, auch bei verhornender Hydrocele)

4. Nebenhodencysten (blind endende oder abgeschlossene Samenkanälchen oder embryonale Gebilde)
Morgagnische Hydatide, innerhalb der Tunica vaginalis liegend)

5. Pyocele (Eiteransammlung in der Tunica vaginalis)

Bei all diesen Cysten sind Punktionen zu vermeiden, da sonst durch Keimverschleppung eine Pyocele möglich ist.

III. Varicocelen

Erweiterung und Verlängerung des Venengeflechtes (Plexus pampiniformis)

Idiopathische und symptomatische Form, konstitutionell.

Symptomatisch:

Abflußstörungen, links bei Nierentumoren, beiderseits bei Herzinsuffizienz (Vena spermatica links mündet in die Vena renalis)

IV. Hodentorsion

(Meist vor der Pubertät, heftiger Schmerz, Schwellung, Kollaps.

Innerhalb von sechs Stunden Operation notwendig)

V. Hodengeschwülste

(Schmerzlose Entstehung, deshalb oft zufällige Entdeckung, glatte Oberfläche, negative Diaphanoskopie, keine Fluktuation Schweregefühl, negativer Erregernachweis aus Ejakulat, Urinbefund.

Evtl. Nachweis schon bestehender Metastasen, hormonelle Zeichen, Gynäkomastie)

Probeexcision oder Nadelbiopsie bei Hodentumoren

Übereinstimmend sind fast alle Autoren neueren Schrifttums der Meinung, daß eine Probeexcision oder eine Nadelbiopsie ohne die Möglichkeit einer histologischen Sofortdiagnose absolut kontraindiziert ist (RENNER 1951, NOTTER 1964, KUTTIG 1965, ROTHAUGE 1968, THELEN 1968). Die Nadelbiopsie oder auch die diagnostische Probeexcision aus einem malignen Hodentumor kann jederzeit zu gefürchteten Aussäungen führen. STEPHEN (1962) beschreibt mehrere Fälle plötzlicher Metastasenaussaat bei Nadelbiopsie. Auch in unserem Krankengut ist ein Fall mit auswärts vorgenommener Probeexcision ohne direkt nachfolgender Orchiektomie vorhanden, bei dem in kurzer Zeit multiple Metastasen auftraten.

Die Methode der Wahl bei unbekanntem Hodentumor ist in jedem Falle die Hodenfreilegung mit Entnahme eines genügend großen Gewebestückes zur sofortigen histologischen Diagnose, bei Tumorbestätigung soll eine Orchiektomie mit Entfernung des Samenkanals bis zum Leistenring vorgenommen werden (WELLER 1961, RAU 1966, K.M.BAUER 1968).

Endokrines Verhalten der Hodentumoren

A. Methoden zur Hormonbestimmung

Bei einer großen Zahl von Hodentumoren ist der Gonadotropin-gehalt im Harn vermehrt (S. G.ZONDEK 1929, B.ZONDEK 1932, Oberndorfer 1931, HAMBURGER 1941, 1947, SCHNYDER 1951, 1952, K.H.BAUER 1963, KARL 1968, ALKEN 1968).

Chorionepitheliome und Pseudoseminome haben immer stark vermehrte Gonadotropinausscheidungen im Harn, Terato-Carcinome zeigen manchmal ganz gering vermehrte Ausscheidungen. Vor allem die nur wenig erhöhten Ausscheidungen von Gonadotropinen bei echten Seminomen sind erst durch moderne Bestimmungsmethoden qualitativ erfaßbar.

S.G.ZONDEK hat 1929 eine positive Schwangerschaftsreaktion mit dem Urin eines an Hodentumor erkrankten Patienten hervorgerufen und auf diese Tatsache als erster hingewiesen. Im Zusammenhang mit einer Urinuntersuchung bei Genitaltumoren bei Frauen stellte B. ZONDEK (1932) bei 81 % der Genitaltumoren eine Vermehrung des Gonadotropins im Urin fest.

Zur laborchemischen Untersuchung des Urins auf vermehrten Gonadotropingehalt stehen die bekannten Schwangerschaftsteste zur Verfügung, der ASCHHEIM-ZONDEK-Test I, II und III (1927), die immunbiologischen Tests, wie der Pregnosticon^(R)-Test *¹ (KIESSLING 1964).

In unserer Klinik wird der Pregnosticon^(R)-Test bei jedem Hodentumorenpatienten routinemäßig vom ersten Tag des Eintritts in die klinische Überwachung in vierwöchentlichen Abständen kontrolliert. Der Pregnosticon^(R)-Test ist eine immunologische Reaktion zum Nachweis der Gonadotropine, die aus der Hämagglutinations-Hemmungsreaktion entwickelt worden ist.

Der Pregnosticon^(R)-Test erfaßt placentares Choriongonadotropin, das HCG *² und das hypophysäre Gonadotropin ICSH *³, FSH *⁴ wird nicht erfaßt. KIESSLING (1964) hat den Test bei 28 Hodentumorenpatienten erprobt und ihn für brauchbar zum Nachweis des

*¹ Pregnosticon^(R) - Firma ORGANON, München

*² HCG : Human chorionic gonadotrophin

*³ ICSH : Interstitial cell stimulating hormone

*⁴ FSH : Follicle stimulating hormone

durch trophoblastisches Gewebe aus Hodentumoren vermehrt ausgeschiedenen Gonadotropins befunden. Die geringen Mengen hypophysär erzeugten Gonadotropins (Kastratenreaktion) bei echten Seminomen werden durch den Pregnosticon^(R)-Test nicht nachgewiesen. KIESSLING erklärt die erhöhte Hypophysenvorderlappen-Hormonausscheidung bei echten Seminomen, die ZONDEK schon 1932 nachwies, durch Wegfall einer Hemmung der hypophysären Gonadotropinausscheidung nach Zerstörung der Androgene produzierenden Leydig'schen Zwischenzellen. KIESSLING konnte nachweisen, daß der Pregnosticon^(R)-Test der umständlicheren ASCHHEIM-ZONDEK-Reaktion gleichwertig ist, ja empfindlicher ist und die bei manchen Terato-Carcinomen relativ gering vermehrten Gonadotropinausscheidungen nachweist.

Bei jedem Hodentumorpatienten sollte eine quantitative Bestimmung auf vermehrte Gonadotropinausscheidung durchgeführt werden. Ist bei einem Patienten mit einem Hodentumor dieser Test auf vermehrte Gonadotropinausscheidung positiv, so kann dieses Symptom als absolut tumorbeweisend betrachtet werden (NOTTER 1956). Ein negativer Befund spricht nicht gegen einen Tumorbefall. Einige Autoren wollen Rückschlüsse auf die Malignität und die Ausdehnung der Metastasierung aus dem positiven oder negativen Gonadotropin-Test ziehen. Die meisten Autoren jedoch, vor allem viele in der neuen Literatur, stellen den prognostischen Wert der Gonadotropinbestimmung im Hinblick auf die Metastasierung in Frage. PROSSOR (1951) nennt sechs Fälle mit Metastasen, bei denen der Gonadotropin-Test negativ war. HAMBURGER (1936) lehnt eine direkte Beziehung zwischen Hormonproduktion und Metastasenbildung ab. Umgekehrt läßt ein positiver Test bei einem orchiektomierten Patienten mit Terato-Carcinom oder Pseudoseminom doch meist den Schluß zu, daß nach der Orchiektomie eine Metastasierung vorliegt und gonadotropinbildendes (trophoblastisches) Gewebe in Metastasen vorhanden ist (ALBOHM 1947). Es ist inzwischen klar, daß die vermehrte Gonadotropinausscheidung im Harn von Hodentumorträgern in

ganz geringen Mengen als Reaktion der Hypophyse auf die Hodendegeneration entsteht und als sogenannte Kastraten-Gonadotropinausscheidung gewertet wird (KARL 1968). Zum anderen aber bilden ein Teil der Hodentumoren, nämlich alle diese Tumoren, die zu den Dysembryomen gehören, das vermehrt ausgeschiedene Gonadotropin (HCG) selbst. Entscheidend für die Gonadotropinbildung im Tumor bzw. in seinen Metastasen ist der für ihn charakteristische trophoblastische Gewebsanteil, in dem das HCG gebildet wird. Die von den Dysembryomen gebildeten Gonadotropinmengen erreichen hohe Dosen.

Nach SORBA (1946) wird bei 85 % aller Hodentumoren eine vermehrte Ausscheidung gonadotroper Hormone gefunden. Das gonadotrope Hormon wird bei allen Hodentumorträgern einmal in geringen Mengen vermehrt in der Hypophyse erzeugt und ist auch dort vermehrt nachweisbar, zum anderen von den Hodentumoren mit trophoblastischen Gewebsanteilen selbst in hohen Dosen gebildet und ausgeschieden (HAMBURGER 1947). WINKLER (1962) erklärt die sogenannte Kastrations-Hypergonadotropinurie so, daß durch Tumorbildung große Teile des Hodens zerstört werden, die Androgenproduktion und damit auch die 17-Ketosteroid-Ausscheidung abnimmt. Die Bildung der hypophysären Gonadotropine wird jetzt nicht mehr gehemmt, sie werden vermehrt im Urin ausgeschieden. Nach einiger Zeit übernimmt der andere Hoden die hormonelle Funktion, es kommt zum Abfall der Gonadotropine.

Durch die quantitative Bestimmung der Gonadotropine ist es möglich, Seminome und chorale Carcinome auf Grund ihres verschiedenen endokrinen Verhaltens streng zu trennen. Wir kennen sowohl zahlreiche biologische als auch chemische Methoden zur quantitativen Messung der Gonadotropinausscheidung. Vielerorts wird die relativ einfache biologische Methode der Gewichtsbestimmung weiblicher unreifer Mäuse-Uteri oder Mäuse-Ovarien für die routinemäßige Bestimmung der gesamten gonadotropen Aktivität im Urin gebraucht. Die Messung des Uterusgewichtsanstiegs bei nicht hypophysektomierten Tieren ist eine einfache Methode zur Bestimmung der Gonadotropinaktivität im Urin.

mierten infantilen weiblichen Mäusen von etwa 8 - 10 g wird 1 - 2 mal täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen das Untersuchungsmaterial subkutan injiziert. 72 Stunden nach der ersten Injektion werden die Uteri oder Ovarien der getöteten Tiere gewogen. Diese Ergebnisse werden mit Ergebnissen der gleichen Tiergruppe in Beziehung gesetzt, denen bekannte Gonadotropinmengen internationalen Standards appliziert wurden (APOSTOLAKIS 1961). Die Gonadotropinmengen werden nach Mäuseeinheiten = ME angegeben.

Die quantitativen chemischen Bestimmungen der Gonadotropine beruhen auf Absorptionsverfahren an Permutit oder Kaolin und chromatographischen Trennungen (DIRSCHERL 1960).

WIDE (1960) gibt eine immunologische quantitative Bestimmungsmethode an, die von HOBSON und WIDE (1968) mit biologischen Methoden verglichen wird.

Nach neueren Arbeiten ist es möglich, chemisch die Hypophysenvorderlappen-Gonadotropine (ICSH) vom HCG zu trennen und beide getrennt quantitativ zu erfassen. Damit ist sofort feststellbar, ob ein Hodentumor oder seine Metastasen trophoblastische Zellformationen tragen, da die Bildung von HCG trophoblastisches Gewebe voraussetzt. Sowohl für die Therapie als auch für die Prognose ist diese Feststellung von entscheidender Wichtigkeit.

Das hormonale Verhalten der wichtigsten
Hodentumoren (nach Schnyder)

	A Z R	Prolan A	Ch G	ME/LMG	Radiation sensibel	Prognose
Verkrebtstes embryonales Teratom	fak +	fak +	+	100-20000	-	schlecht
Choriom epithelium sua generis	fak +	fak +	+	bis 50000	-	schlecht
Pseudoseminom	+	fak +	+	bis 50000	-	schlecht
Seminom typus Chevassu	- +	fak	-	unter 100	+	gut
Histologisch nicht verkrebtste embry- onale Teratome	-	fak +	-	unter 100	-	meist schlecht

A Z R. = Aschheim-Zondek-Reaktion ME./L = Mäuseeinheiten/Liter
Ch. G = Choriogonadotropin fak = fakultativ

Abb.4: Vergleichende Übersicht über das endokrine Verhalten der verschiedenen Hodentumoren.

B. Gonadotropinausscheidung bei Seminomen

Die Gonadotropinausscheidung beim Seminom wird mit 20 - 400 ME angegeben (normal 20 - 30 ME) und entspricht damit der gleichen Höhe, wie sie bei Kastraten im Urin nachweisbar ist. Mit ME ist bei der Gonadotropinbestimmung eine Mäuseeinheit pro Liter Urin gemeint. Man spricht von negativer Choriongonadotropinausscheidung, wenn ein Liter Urin weniger als 100 ME enthält. Die von trophoblastischem Hodentumorgewebe gebildeten Choriongonadotropine und die während der Schwangerschaft gebildeten Gonadotropine sind identisch (HAMBURGER 1936, 1947). Daraus ergibt sich, daß alle Hodentumoren, die vermehrt Choriongonadotropin ausscheiden, trophoblastisches Gewebe enthalten müssen. Bei der Untersuchung der gonadotropen Hormone, die im Harn ausgeschieden werden, muß darauf geachtet werden, daß die Hypophysenvorderlappengonadotropine und das Choriongonadotropin gemeinsam vermehrt im Urin vorliegen können. Auf Grund neuerer Trennungsmethoden ist eine Unterscheidung der Hodentumoren mit trophoblastischen Gewebsanteilen und solcher ohne trophoblastischen Gewebsanteilen ohne weiteres möglich.

Da bei Seminomen die gonadotrope Hormonausscheidung im Urin nur Werte unter 400 Mäuseeinheiten erreicht, muß in der Regel die ASCHHEIM-ZONDEK-Reaktion negativ ausfallen, da sie erst bei 432 ME positiv ist.

Bei der Konzentration des Urins durch Alkoholextraktion oder Dialyse soll sich eine deutliche Reaktion I des ASCHHEIM-ZONDEK-Testes (Follikelreifung ohne Blutpunkte oder Luteinisierung) einstellen. Die gleiche Reaktion hat ZONDEK (1932) auch bei extragenitalen Tumoren in 13 % gesehen. Bei diesem Nachweis von gonadotropem Hormon handelt es sich ganz sicher um follikelstimulierendes Hormon der basophilen Zellen der Hypophyse, die Ausschüttung dieses Hypophysenhormons soll reaktiv zustande kommen. Die Vermehrung des follikelstimulierenden Hormons beim Seminom wird im Sinne einer Kastrations-Hypergonadotropinurie gedeutet.

DIXON (1953) weist darauf hin, daß die Prognose für Seminoträger mit vermehrter gonadotroper Hormonbildung des Hypophysenvorderlappens schlechter ist als bei Patienten, die keine Reaktion der Hypophyse aufweisen.

Gonadotropin-Ausscheidung bei Terato-Carcinomen, Pseudoseminomen und Chorionepitheliomen

Hormonell lassen sich die Hodentumoren gut in die oben genannten zwei großen Gruppen einteilen, einmal in die Dysgerminome mit gering erhöhter Gonadotropinausscheidung im Sinne einer Kastrations-Hypergonadotropinurie, zum anderen in die chorialen Carcinome (teratoide Carcinome, Embryon Zell-Carcinome, Pseudoseminome und Chorionepitheliome), die zu den Dysembryomen gerechnet werden und mit meist hohen Chorion-Gonadotropinausscheidungen einhergehen. Bei den Dysembryomen wird in 85 % der Fälle vermehrte Hormonausscheidung gefunden. Das gleichartige hormonale Verhalten dieser morphologisch verschiedenartigen Tumoren bestätigt ihren trophoblastischen Charakter. HAMBURGER (1936, 1947) zeigt, daß nur Hodentumoren mit trophoblastischem Gewebe placentaäres Gonadotropin produzieren. Der positive Gonadotropin-Test ist aus diesem Grunde ein direkter Beweis, daß auch die Pseudoseminome trophoblastischen Charakter haben und somit den Dysembryomen zuzurechnen sind. Die vermehrt ausgeschiedenen gonadotropen Hormone der Dysembryome werden nicht in der Hypophyse, sondern im Tumor selbst gebildet. Wenn auch in den histologischen Schnitten solche Zellen vom epitheliomatösen Typ nicht nachweisbar sind, so muß man annehmen, daß sie auf den entsprechenden Schnitten nicht zur Darstellung kommen oder aber Metastasen mit epitheliomatösem Charakter vorliegen, die nicht zur histologischen Untersuchung kamen. Die Gonadotropin-Bestimmung ist meist positiv, die Hormonausscheidung oft sehr hoch. Nach HAMBURGER enthält der Urin bei Terato-Carcinomen zwischen 100 - 20 000 ME Choriogonadotropin pro Liter Urin, bei Chorionepitheliomen und Pseudoseminomen bis zu 150 000 ME.

Teratoide Carcinome und Embryonalzellcarcinome zeigen manchmal hohe, manchmal niedrige Werte zwischen 40 - 400 ME. Bei der ersten Gruppe liegen sicherlich vermehrt trophoblastische Zellgruppen vor, während die mit niedrigerer Hormonausscheidung keine oder nur wenige trophoblastische Zellgruppen aufweisen. Das gleiche Bild muß bei den hormonproduzierenden Seminomen, den P s e u d o s e m i n o m e n vorliegen, d.h. auch hier müssen trophoblastische Einsprengungen kleinerer oder größerer Zellgruppen angenommen werden. Bei den Tumoren mit stark vermehrter Hormonausscheidung wird Gynäkomastie beobachtet. Nach SCHNYDER (1951) ist das Gonadotropin selbst für das Entstehen der Gynäkomastie verantwortlich. KARL (1968) deutet die Gynäkomastie als Reaktion auf vermehrt in den Leydig'schen Zwischenzellen gebildeten Oestrogene.

Die ASCHHEIM-ZONDEK-Reaktion erfaßt nicht die Tumoren, die eine Gonadotropin-Ausscheidung zwischen 100 und 432 ME pro Liter haben. Eine negative AZR beweist also nicht, daß kein aktives trophoblastisches Gewebe in dem Tumor vorhanden ist. Eine reine quantitative Gonadotropin-Ausscheidungsbestimmung ist deshalb notwendig, um genaue Aussagen über das biologische Verhalten des Tumors zu erhalten.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß alle Hodentumoren zu einer Vermehrung der hypophysären Gonadotropine (ICSH und FSH) im Urin führen können (Kastraten-Reaktion), während nur Geschwülste mit aktivem trophoblastischem Gewebe Choriongonadotropin (HCG) produzieren, und damit dieses Hormon im Urin vermehrt ausscheiden. Eine quantitative Hormonbestimmung bei Hodentumorträgern ist empfehlenswert, eine Trennung nach Chorion-Gonadotropinen und hypophysären Gonadotropinen wünschenswert, jedoch wird diese Trennung zur Zeit wegen des relativ großen Aufwandes nur aus wissenschaftlichem Interesse durchführbar sein und der Routine nicht zugänglich sein.

Wertvolle Aussagen sind durch die Trennung der Choriongonadotropine von den Hypophysenvorderlappengonadotropinen möglich und die quantitative Bestimmung ist im Hinblick auf die Prognose und Therapie wichtig.

D. Hormonbildung der nicht-germinalen Geschwülste

Hinsichtlich der hormonalen Aktivität der nicht-germinalen Geschwülste ist es gesichert, daß die Zwischenzelltumoren (Leydig'sche Tumoren) androgene Hormone ausscheiden und bei Jugendlichen zu einer Pubertas præcox führen können. Die 17-Ketosteroid-Ausscheidung ist manchmal erhöht. KARL (1968) fand, daß Leydig-Zelltumoren Androgene und Oestrogene produzieren können, bei Erwachsenen ist bei dieser heterosexuellen Hormonproduktion eine Feminisierung meist erkennbar. Er weist darauf hin, daß diese Tumoren vermehrt Vorstufen von Corticosteroiden bilden. Die Sertoli-Zelltumoren weisen eine oestrogene Wirkung auf.

4. Metastasierung

A. Lokalisation

Der Metastasierung sind gewisse Gesetzmässigkeiten eigen. Mit Ausnahme der Chorionepitheliome, die meist primär hämatogen metastasieren und frühzeitig zu Lungenmetastasen führen, streuen alle Seminome und die Terato-Carcinome vorwiegend lymphogen. Seminome werden deshalb auch gern als "Lymphophile Tumoren" bezeichnet. Der Lymphabfluß des Hodens folgt den Lymphgefäßen des ductus deferens um die arteria und vena spermatica. Die arterielle Versorgung der Hoden geschieht aus der mittleren Aorta, der venöse Abfluß läuft links zur vena renalis, rechts zur vena cava in Höhe bzw. dicht unterhalb der rechten Nierenvene. Deshalb finden sich die Lymphknotenmetastasen der Hodentumoren am ersten in den großen retroperitonealen Lymphgefäßbahnen, in den paraaortalen Lymphknoten, vor allem in der Nähe beider Nieren (HELLRIEGEL 1951, PAUL 1961, WELLER 1961, GREMMEL 1964, LANGHAMMER 1969). Eine Lymphknotenmetastasierung unterhalb dieser paraaortal gelegenen Lymphknoten, besonders in der iliakalen Gegend, ist verdächtig auf eine retrograde Ausbreitung. Die Lymphgefäße des rechten Hodens

laufen zu den Lymphknoten vor der vena cava und zu den Lymphknoten im Winkel zwischen vena cava und vena renalis und der Aorta. Lymphbahnen der rechten Seite kreuzen im Lumbalbereich die Wirbelsäule und vereinigen sich mit denen der linken Seite in Höhe der linken Nierenarterie. So findet man bei rechtsseitigen Hodentumoren in den Lymphknoten bis in Höhe von LWK IV bis LWK V rechts Metastasen, weiter höher aber vorwiegend links paraaortal (KÖRNER 1968). Die Tumoren des linken Hodens metastasieren in die Lymphknoten links neben der Aorta in Höhe der linken Nierenvene caudalwärts bis zur arteria iliaca communis. Die sekundären Lymphknoten liegen entlang der Außenseite beider Iliacalarterien. Kreuzweise Metastasierung ist durch den oben beschriebenen Lymphbahnenverlauf möglich. Wenn die Tumorabsiedelungen in die cisterna chyli und den ductus thoracicus abgewandert bzw. eingebrochen sind, finden sich auch supraclavikuläre und mediastinale Lymphknotenmetastasen. Der ductus thoracicus hat direkte Verbindung mit supraclaviculären Lymphknoten, die wiederum über die praetrachealen Lymphbahnen mit mediastinalen Lymphknoten in Verbindung stehen (W.BECKER 1963). Über den ductus thoracicus wird die Blutschranke durchbrochen und damit kann eine allgemeine Aussaat erfolgen (SIGEL 1968). Ein Einbruch in die Blutbahn mit anschließender hämatogener Aussaat ist selbstverständlich auch durch Einbruch in Blutgefäße an allen anderen Metastasierungsarten möglich.

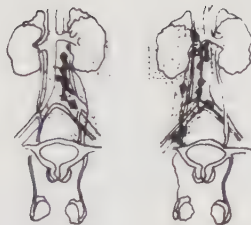


Abb.3 Das linke Schema zeigt die retroperitoneale Metastasierung linksseitiger Hodentumoren, das rechte Schema die Metastasierung rechtsseitiger Tumoren. Die schraffierten Felder bezeichnen die Region der Lymphadenektomie.
(nach Sigel 1968)

Abb. 5: Metastasenlokalisation der retroperitonealen Lymphknotenmetastasen.

Bei Infiltration des Nebenhodens kommt es bei Befall der oberen 2/3 des Nebenhodens zu einer typischen Lymphknotenmetastasierung wie bei reinem Hodenbefall. Ist jedoch das untere Drittel des Nebenhodens befallen, so erfolgt die Metastasierung in die Bifurkation der iliacaalen Arterien. Ist das Skrotum befallen, kommt es zur Metastasierung in die Leistenlymphknoten. Es zählt jedoch zu den seltenen Befunden, daß Hodentumormetastasen in der Leistenregion zu finden sind und zwar nur bei Infiltrierung des Skrotums oder auf retrogradem Weg. Überschreiten die Metastasen den normalen Lymphweg, so ist es immer als schlechte Prognose anzusehen (ALBOHM 1947, RÜTTIMANN 1964, LANGHAMMER 1969). Die Metastasierung der Hodentumoren tritt frühzeitig auf, ihr Nachweis bei

Diagnosestellung wird mit verschiedenen Prozentzahlen angegeben.

Metastasierung aller malignen
Hodentumoren bei Therapiebeginn

Autor	Zahl der Fälle	Met bei Therapiebeginn-gesamt
Albahrn (1947)	119	34 %
Lewis (1948)	159	34 % (durch Lymphadenektomie gesichert)
Ellers et al. (1950)	77	32 %
Baden u. Gibb (1951)	128	52 %
Renner (1951)	58	47 %
Prossor (1951)	147	29,9 %
Hellriegel u. Jestädt (1957)	84	63 %
Thompson et al (1961)	178	19 %
Gremmel (1964)	45	29 %

Abb. 6: Prozentualer Anteil aller Hodenmalignome (Dysgerminome und Dysembryome) an der Metastasierung bei Therapiebeginn.

Sie schwankt zwischen 19 % (THOMPSON et al. 1961) und 63 % (HELLRIEGEL und JESTÄDT 1957). PROSSOR (1951) gibt 29, 9 % an, RENNER (1951) 47 % und GREMMEL (1964) 29 %. Nach MELICOW (1955) hat das Seminom in 11 %, das maligne Teratom in 26 % und das Chorionepitheliom in über 50 % der Fälle bei Diagnosestellung Metastasen gesetzt. LANGHAMMER (1969) gibt beim Seminom 47 % Metastasen bei Diagnosestellung an, beim teratoiden Carcinom 60 % und beim Chorionepitheliom 100 %.

Die Erfahrung der retroperitonealen Lymphadenektomien sowie der Lymphangiographien bestätigen die früheren Untersuchungen über den Lymphabfluß und die ihm folgende Metastasierung. Auch die Häufigkeit der Metastasierung

bei Diagnosestellung wurde bestätigt. FRIEDMANN und MOORE (1946) fanden bei 156 Lumyphadenektomien 47 mal Lymphknotenmetastasen. Im kleinen Becken war in keinem Fall ein Lymphknotenbefall nachweisbar. ALBOHM (1947) fand nur in zwei Fällen von 119 Fällen inguinale Lymphknotenmetastasen. GREMMEL (1964) fand in fünf von 20 Fällen inguinale Lymphknotenmetastasen. Lymphknotenmetastasen im inguinalen Bereich gelten immer als charakteristisch für eine infauste Prognose.

Die Verteilung der Metastasierung auf die einzelnen Lymphknoten bzw. einzelnen Organe erfolgt in der Mehrzahl der Fälle auf die paraaortalen abdominalen Lymphknoten. PROSSOR (1951) gibt sie mit 53 % an, es folgen bei ihm die Lungenmetastasen mit 46 %, die supraclavikulären Lymphknotenmetastasen mit 14 %, Skrotum und inguinale Lymphknoten sind mit 13 % befallen. Mediastinum, Leber und Knochen mit je 5 %, Nieren, Hirn, Axille gibt er zwischen 1 und 3 % an.

Organ-Metastasierungshäufigkeit bei Therapiebeginn und später
(nach Elman - 227 Fälle)

	Bei Therapiebeginn		Nach Therapiebeginn			
	Seminome 44 Fälle	teratode- carcinome 33 Fälle	Seminome 54 Fälle		teratode-Carcinome 79 Fälle	
	%	%	%	%	%	%
Aorta-abdominal Lymphknoten	54	64	41	16	26	9
iliakale "	16	7	15	27	11	10
inguinale "	18	7	9	14	6	3
mediastinale "	16	3	30	20	13	9
supraclavicular "	11	22	17	12	19	6
Cervical "	2	3	7	12	1	8
Lunge	9	27	30	22	43	8
Leber	—	7	7	22	7	8
Knochen	—	2	20	17	20	10
Lokale Infiltrate	—	—	2	12	8	3

Abb. 7: Verteilung der Metastasen auf die einzelnen Organe.

EKMAN (1964) gibt die Verteilung der Lymphknotenmetastasen bzw. Organmetastasen bei Behandlungsbeginn mit 64 % auf die paraaortalen abdominalen Lymphknoten, 7 bzw. 16 % auf die iliacaalen Lymphknoten, 7 bzw. 18 % auf die inguinalen, 3 bzw. 16 % auf die mediastinalen Lymphknoten und 11 bzw. 22 % auf die supraclavikulären Lymphknoten an, wobei die erste Zahl nach EKMAN die Metastasen der teratoiden Carcinome, die zweite Zahl die Metastasen der Seminome angibt. Lungenmetastasen setzten die Seminome in 9 % der Fälle, teratoide Carcinome in 27 %, Leber- und Knochenmetastasen sah EKMAN selten.

B. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der Metastasen von Hodenmalignomen läßt sich nach dem für alle malignen Tumoren vorgeschlagenen Einteilungsprinzip des TNM-Systems vornehmen. Nach dem TNM-System haben FRIEDMAN und DI RIENZO (1963) folgende Einteilung vorgenommen.

T	--	Primär-Tumor
NO	--	ohne Lymphknotenmetastasen
N 1	--	Metastasen im Samenstrang oder 1 - 3 kleine retroperitoneale Lymphknotenmetastasen etwa 1 cm im Durchmesser oder ein beweglicher retroperitonealer Lymphknoten, der kleiner als 4 cm im Durchmesser ist.
N 2	--	Ziemlich große Lymphknotenmetastasen, unbeweglich aber operabel.
N 3	--	Große Lymphknotenmetastase, inoperabel.
M 1	--	Supraclavikuläre Lymphknotenmetastasen oder mediastinale Lymphknotenmetastasen.
M 2	--	Allgemeine Metastasierung.

Es würde zum Beispiel ein Hodentumor ohne Lymphknotenmetastasen mit T NO bezeichnet werden, T M2 hieße ein Hodenmalignom mit allgemeiner Metastasierung.

Nach F. HESS (1969) werden 4 Stadien unterschieden, die für Prognose und Therapie am wichtigsten erscheinen.

Stadium 1: Der Tumor ist auf den Hoden beschränkt ohne jegliche Metastasierung.

Stadium 2: Primärtumor auf Hoden beschränkt, paraaortale Lymphknotenmetastasen.

Stadium 3: Primärtumor auf Hodenhüllen übergreifend, Metastasen bis Mediastinum und das kleine Becken reichend.

Stadium 4: Hodentumoren aller Größen mit zusätzlichen hämatogenen Metastasen (Leber und Lunge, Knochen und andere).

Diese Stadieneinteilung ist für größere zusammenfassende Fallzusammenstellungen gut geeignet, vor allem ermöglicht sie das Patientengut mehrerer Kliniken einfacher zusammenzufassen und zu vergleichen (F. HESS 1969).

Die systematische Einteilung der Metastasierung von Malignomen wurde vor allem durch die Einführung der Lymphographie erheblich erleichtert.

4. Metastasennachweis

Die laborchemischen Untersuchungen wie Blutsenkung, Blutbild, Laktatdehydrogenase (LDH) und Elektrophorese lassen nur in Fällen mit ausgedehnter Metastasierung diagnostische Schlüsse zu. Die positive Gonadotropinreaktion ist nur im Falle von Metastasen bei unbekanntem Primärtumor wegweisend im Sinne eines Hodentumors. Rückschlüsse auf eine eventuelle Metastasierung aus einer positiven Schwangerschaftsreaktion zu ziehen, sind fragwürdig (HAMBURGER 1936). Bei einer quantitativen

Gonadotropinbestimmung sind jedoch bei einem orchiektomierten Patienten bei höheren Gonadotropin-Aktivitäten Rückschlüsse auf Metastasierungen möglich, da bei hoher positiver Gonadotropinausscheidung trophoblastische Gewebsanteile vorliegen müssen.

Lungen- oder Knochenmetastasen werden sicher durch die konventionelle Röntgenuntersuchung nachgewiesen. Man spricht bei den Lungenmetastasen von "image des ballons lachés" (aufsteigende Luftballons - ENNUYER 1966). Größere Lymphknotenpakete im abdominalen Bereich können durch Ureterenverlagerungen bei einem i.v.-Urogramm nachgewiesen werden (HOLDER 1952). Größere Lymphknotenmetastasen wurden früher häufig durch das Retroperitoneum nachgewiesen. Alle diese indirekten Zeichen sind jedoch unsicher und nur bedingt verwertbar. Die Lymphangiographien (RÜTTIMANN 1964, LANGHAMMER 1969) stellen heute die Untersuchungsmethode der Wahl zum Nachweis retroperitonealer Lymphknotenmetastasen eines Hodentumors dar. Sowohl die Beckenlymphographie wie auch die Hodenlymphographie zeigen durch typische Symptome wie Auftreibungen der Lymphknoten, Abbruch der Lymphknotenkette, solitäre Lymphknotenvergrößerung mit Aussparungen, pathologisches Speicherbild mit unterschiedlicher Auflösung der Speicherstruktur als auch marginale oder zentrale Defektbildungen typische Metastasenzeichen. FEIN und TABER (1969) fordern zum Nachweis einer Lymphknotenmetastase im Lymphangiogramm eine Mindestgröße der Metastase von zwei Zentimeter im Durchmesser. Der Vorteil der Lymphangiographie besteht auch darin, daß durch die relativ lange Speicherung des öligen Kontrastmittels Lymphknoten bis zu einem halben Jahr in ihrer Größe und Beschaffenheit beurteilt werden können und Wachstumszunahme oder zunehmende Defektbildungen durch einfache Übersichtsaufnahmen registriert werden können. NOTTER und HELANDER (1958) geben zum Nachweis von retroperitonealen Lymphknotenmetastasen die Cavographie an, die bei Metastasierung typische Verlagerungen, Infiltrationen und Tumorummauerungen mit Tumoreinbruch in die vena cava aufzeigen.

In neuerer Zeit ist vor allem die Radio-Isotopendiagnostik mit Radiogold-Scintigraphie (ZUM WINKEL 1964) als einfache Untersuchungsmethode empfohlen worden. Auch die Aortographie bzw. selektive Angiographie nach SELDINGER kann zum Nachweis von abdominalen Organmetastasen bzw. retroperitonealen Lymphknotenmetastasen dienen.

D. Prognose

Die Prognose der Hodentumoren hängt vor allem von der Art des Hodentumors und der vorhandenen oder fehlenden Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ab.

Die Metastasierung erfolgt im allgemeinen in den beiden ersten Jahren nach der Diagnosestellung (ENGELKING 1968). Nach FERGUSSON (1962) sterben in den ersten zwei Jahren 75 % der Teratocarcinompatienten und 64 % der Seminompatienten mit Metastasen. STAEHLER (1959) sieht die 3-Jahresüberlebenszeit als Heilungsbeweis an, dem internationalen Übereinkommen nach gibt die Mehrzahl aller Autoren die 5-Jahresheilung als weitgehend sicheres Heilungsmaß an (EICHHORN 1966).

5. Therapie

A. Operative Therapie

Bei Verdacht auf Hodentumor stellen die sofortige Hodenfreilegung und die nach histologischer positiver Schnelldiagnose folgende Orchiektomie die übliche therapeutische Erstmaßnahme dar. Der Samenstrang wird hoch am Leistenring abgesetzt (STAEHLER 1959, KÖHLER 1966). Als charakteristische Eigenart der Hodentumoren wird, außer bei Chorionepitheliomen, ihre Neigung zur frühzeitigen Metastasierung auf dem Lymphwege betrachtet. Dies zu verhindern bzw. bei schon vorhandener Metastasierung die Metastasen zu vernichten, muß das Ziel jeder weiteren therapeutischen Maßnahme sein. Die häufig diskutierte Frage der sofortigen radikalen Lymphadenektomie wird durch die verbesserten Untersuchungstechniken mit

frühzeitigem Metastasennachweis sowie die dadurch nachweisbaren verbesserten Heilungschancen nicht mehr häufig praktiziert (HOPE-STONE 1963). ROBERTS führte 1902 als einer der ersten Operateure eine retroperitoneale Lymphadenektomie bei einem Patienten mit Hodentumor durch. CHEVASSU (1910) hat das Verdienst, die extraperitoneale Lymphadenektomie weiterentwickelt zu haben. STEHLIN (1959) befürwortet ebenso die radikale Lymphadenektomie. Durch **sehr** gute radiotherapeutische Erfolge bei Lymphknotenmetastasen der Seminome wird heute immer mehr auf die radikale Lymphknotenentfernung bei diesen Tumoren verzichtet (KIMBROUGH 1953, EKMAN 1964).

LEWIS (1953) sowie BEACH und BÖTTGER (1962) empfehlen die totale Lymphadenektomie. Einige Autoren (EKMAN 1964, NOTTER 1964 und ROTHAUGE 1968) exstirpieren gezielt die lymphangio-graphisch nachweisbaren Lymphknotenmetastasen, soweit sie operabel sind. Sie treffen die Indikation für diese Operationsmaßnahme von Fall zu Fall, halten aber eine generell radikale Lymphadenektomie für nicht notwendig. EKMAN (1964) und Mitarbeiter berichten von 61 Fällen radikaler Lymphknotenentfernung. In 29 Fällen wurden Lymphknotenmetastasen festgestellt.

Therapieergebnisse nach Lymphadenektomie (nach Ekmanetal.)

Autor	Totale Lymph- adenek- tomie Zahl Fälle	Ohne Lymphkno- ten Metastasen		5 Jahre-Überle- benszeit ohne Lymphknoten- Metastasen		Mit Lymphkno- ten-Metastasen		5 Jahre-Überle- benszeit mit Lymphknoten- Metastasen	
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Lewis (1953)	83	55	66	38	69	28	34	13	46
Patton and Mallis (1959)	143	103	72	78	76	40	28	19	48
Whitmore (1962)	37	24	65	16	67	13	35	5	—
Schwedisches Material	61	32	52	19	—	29	48	8	—

Abb.8: Lymphknotenmetastasierung und Therapie-
ergebnisse nach Lymphadenektomie.

LEWIS (1953) sah in 66 % keine Metastasen. RÜHL und Mitarb. (1968) räumen bei Terato-Carcinomen generell die retroperitonealen Lymphknoten aus, bei Seminomen nur die lymphangiographisch nachgewiesenen Metastasen. FRIEDMAN und DI RIENZO (1963) berichten über 62 % der Fälle von Metastasen beim Terato-Carcinom, bei Seminomen dagegen nur in 12 % der Fälle. Hinsichtlich der radikalen Lymphadenektomie berichten sie, daß die Überlebenszahlen der nicht radikal lymphadenektomierten Patienten höher liegt. THOMPSON und Mitarb. (1961) geben hohe Metastasierungsraten an. GREMMEL (1964) gibt bei einer Literaturzusammenstellung von 1 492 Fällen 35 % Metastasierung an, größtenteils durch Lymphadenektomie nachgewiesen.

HOPE-STONE et al. (1963) haben bei einem größeren Patientengut festgestellt, daß die 5-Jahresheilungsquote bei Patienten mit Terato-Carcinomen sich mit oder ohne Lymphadenektomie nicht unterscheidet. REINHARDT (1956) sieht ebenfalls keine therapeutischen Unterschiede. MASCH (1960) und auch MERREN et al. (1951) sehen ebenfalls keinen wesentlichen Unterschied in den Heilungserfolgen zwischen radikaler Lymphknotenentfernung und einfacher Orchiektomie mit Nachbestrahlung ohne operative Lymphknotenentfernung und halten das letztere Vorgehen für besser.

B. Radiotherapie und ihre Komplikationen

Die operative Behandlung des Hodentumors allein ist unzureichend. Die verbesserten Heilungserfolge der neueren Zeit gegenüber früheren Ergebnissen ohne postoperative Radiotherapie zeigen, daß eine konsequente Nachbestrahlung des gesamten Lymphabflußweges bis in Höhe des Zwerchfells bei nachgewiesener Metastasierung bis einschließlich des Mediastinums und der Supraclavikulargrube durchgeführt werden muß (DU MESNIL DE ROCHEMONT 1958, EKMAN 1964, NOTTER 1964, ENNUYER 1966, GREMMEL 1964, BARTH und RINGLEB 1968).

Nach DU MESNIL beträgt die Besserung der 5-Jahresheilung bei Postorchiektomie-Bestrahlung etwa 20 %. Für das richtige Einsetzen der Radiotherapie ist die Kenntnis der unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeit der Hodentumoren notwendig. FRIEDMAN und MOORE (1946) haben die Frage der Strahlenempfindlichkeit genauer untersucht. In 50 Fällen gaben sie eine Testbestrahlungsdosis von 1 000 R innerhalb von 14 Tagen auf den befallenen Hoden vor der geplanten Orchiektomie. Nach der Radiatio wurde die Gewebszerstörung histologisch untersucht. Sie fanden einige Seminome strahlenresistenter als die meisten anderen Seminome. Sicherlich handelte es sich dabei um Tumoren mit trophoblastischen Geschwulstanteilen, den sogenannten Pseudoseminomen, die strahlenresistenter sind und damit in ihrem biologischen Verhalten den Terato-Carcinomen nahe kommen. Bei der Gruppe der Terato-Carcinome benötigten sie innerhalb von sechs Wochen 4 000 - 5 000 R Dosis zur Tumorzerstörung. Sie halten eine Tumovorbestrahlung vor der Orchiektomie für notwendig. DU MESNIL (1958) verweist auf die unterschiedlichen Heilungsergebnisse bei praeoperativer und postoperativer Bestrahlung hin. GORDON-TAYLOR (1947) sowie CHAMBERLAIN (1941) bestrahlen praeoperativ zur Verhinderung einer operativ bedingten Metastasenaussaat. Die meisten der Autoren befürworten jedoch die reine postoperative Radiotherapie, die die bereits manifesten Lymphknotenmetastasen vernichten soll. Wenn sie auch manchmal "Prophylaxe - Bestrahlung" genannt wird, ist sie jedoch immer als Tumovernichtungsbestrahlung gedacht. Man kann nur in dem Sinne von einer prophylaktischen Bestrahlung sprechen, daß man an die strahlenbedingte Verlegung der Lymphwege denkt. DU MESNIL hält die praeoperative Bestrahlung als auch die postoperative Bestrahlung unbedingt für notwendig, die Unterlassung der Nachbestrahlung nennt er einen Kunstfehler. Er bestrahlt die paraaortalen Lymphknoten mit 2 großen Bauch- und Rückenfeldern von 10 x 24 cm Größe mit einer Herddosis (HD) von 3000 - 4000 R, täglich ein Feld mit je 300 R Oberflächendosis (OD).

Zum zweiten bestrahlt er die ilio-inguinalen Regionen mit gleichen Dosen. GREMMEL und SCHULTE-BRINKMANN (1964), KUTTIG (1968), BARTH und RINGLEB (1968) u.a. bestrahlen ebenfalls den paraaortalen und iliakalen Lymphweg postoperativ. Mediastinum und Supraclavikulargrube werden nur bei nachgewiesener Metastasierung bestrahlt. Eine lokale Nachbestrahlung sowie eine inguinale Lymphknotenbestrahlung ist nur notwendig, wenn der Tumor auf die Hodenhüllen oder den unteren Teil des Nebenhodens übergegriffen hat. Hierzu stehen im Gegensatz viele angloamerikanische Autoren, die die Supraclavikulargrube und das Mediastinum auch prophylaktisch bestrahlen (DEAN 1956, PATTON 1959, BEACH und BÖTTGER 1962, FRIEDMAN und DI RIENZO 1964). CASTRO (1969) erachtet dagegen den Wert der Bestrahlung von Mediastinum und Supraclavikulargrube bei Fernmetastasen von Terato-Carcinomen als fragwürdig. Vor der Hochvolt-Ära wurde unter konventionellen Tiefentherapiebedingungen bestrahlt (200 kv, Filter: 0,5 mm Cu, 1-2 mm Cu HWS), wobei meist über je ein dorsales und je ein abdominales und dorsales-iliacales Feld eingestrahlt wurde. Da eine Herddosis von 3000 - 4000 R notwendig war, wurden zur Hautschonung oft mehrere Serien gegeben und die abdominalen Felder als Siebfelder bei einem Röhren-Hautabstand von 50 cm, manchmal auch 100 cm appliziert (BLOOM 1935, MARTIN 1953, BODEWIG 1959, MASCH 1960, BLUMENBERG 1964, SWOBODA 1966, RINGLEB 1970). JOHNSON (1963) empfiehlt beim Seminom 2000 - 3000 R mit Orthovolt-Bestrahlung.

Heute gelten das Kobalt-Gammatron zur Bestrahlung der tieferliegenden Lymphknotenmetastasen mit seiner homogenen Dosisverteilung und der hautschonenden Strahlung (KUTTIG 1965) sowie das Betatron zur Bestrahlung der inguinalen Lymphknoten bei entsprechender Indikation mit schnellen Elektronen zwischen 12 und 18 MeV als optimale Strahlenbehandlungsgeräte (EKMAN 1964, ENNUYER 1966, NOTTER und RANUDD 1964). BECKER (1959) hält das Betatron gerade zur Bestrahlung der Leistenregion bei Hodentumoren für optimal, da es eine weitgehende Schonung des verbliebenen Resthodens gewährleiste.

Die Herddosis wird bei EKMAN zwischen 4 500 und 5000 R innerhalb von 35 - 40 Tagen gegeben. GREMMEL (1964) gibt für das Seminom 3 000 R HD innerhalb von vier Wochen an. Beim Teratom gibt er in einer ersten Serie 3 600 R HD, etwa acht Wochen danach nochmals 3 000 R HD. TESCHENDORF (1970) gibt für Semineome eine Gesamt-Herddosis von 2 500 R bis 3 000 R an, für Terato-Carcinome 5 000 R HD. Er bestrahlt in jedem Fall das Mediastinum, jedoch in einem zeitlichen Abstand zur paraaortalen abdominalen Lymphknotenbestrahlung wegen einer zu hohen Volum-Dosis. Bei Lungenmetastasen empfiehlt er die Abschnittsbestrahlung. KUTTIG und SUNARIC (1965) richten sich bei der Einrichtung der Bestrahlung vor allem nach den nachgewiesenen Metastasen, ebenso verhalten sich BODEN und GIBB (1951), NOTTER (1956), HOHL (1953), ENNUYER (1966), F.HESS (1969). KUTTIG (1965, 1968) bestrahlt immer die Leistenregion mit, bei malignen Teratomen werden paraaortale Lymphknoten mit Telekobaltpendelbestrahlung im Winkel von 300° bestrahlt. Er gibt für das Seminom eine Bestrahlungsdosis von 3 000 R HD, für das Terato-Carcinom 4 000 - 5 000 R HD an.

FARKAS et al. (1958) beziehen sowohl das entsprechende Leistenfeld des befallenen Hodens als auch das Mediastinum (obere paraaortale Gegend genannt) in die Radiotherapie ein und gehen beim malignen Teratom bis zu 7 000 R HD.

ENNUYER (1966) richtet seinen Bestrahlungsplan weitgehend nach der entsprechenden Metastasierung ein. Die Leistengegend läßt er in jedem Fall außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Bei Metastasierung bestrahlt er beim Seminom das Mediastinum und die Supraclavikulargrube, er gibt im iliakalen Gebiet 3 500 R HD. Bei malignen Teratomen bestrahlt er grundsätzlich nur bis in Zwerchfellhöhe, dabei Metastasen oberhalb des Zwerchfells die Prognose des Patienten sowieso infaust sei. Bei Operabilität nachweisbarer Lymphknotenmetastasen wird die Lymphadenektomie vorgenommen, anschließend wird in jedem Fall bis in Zwerchfellhöhe 4 500 R HD bis 5 000 R HD gegeben und zwar mit Hilfe der Pendelbestrahlung.

Die häufig bestrahlten paraaortalen Metastasen führen zu Strahlenschädigungen der Nieren und der oberen Harnwege und bedürfen der Beobachtung und Kontrolle eines jeden wegen Hodentumors bestrahlten Patienten. Von HÖST und STOKKE (1959) wurden 2 Todesfälle durch strahlenbedingte Nierenschädigung beobachtet. ENNUYER (1966) stellte 39 Fälle von radiotherapeutischen Nierenschädigungen in Form von Nephritis mit oder ohne Hypertonie aus der Literatur zusammen. Bei fast allen Autoren betrug die verabreichte Strahlendosis 3 000 R HD und mehr auf die entsprechenden Lymphknotenregionen. DEAN (1956) berichtet von 4 Patienten, die nicht mehr als 2 500 R HD erhalten hatten und bei denen Strahlenschäden der Nieren mit Hypertonie festgestellt wurden. EKMAN (1964) berichtet über 3 Patienten, bei denen nach 3 000 R HD Nierenschädigungen auftraten. Er gibt die Toleranzdosis der Nieren mit 2 000 R HD an. VAN SLYCK (1968) berichtet ausführlich über 2 Fälle einer radiogenen Nephritis. SOANES und DODSON (1954) berichten über einige Fälle von leichter Nebenniereninsuffizienz nach Radiotherapie. FRIEDMAN und DI RIENZO (1963) sahen bei 25 % der Patienten Gastritiden, Dyspepsien, Enteritiden. Bei Dosen von 5 000 - 6 000 R, in 4 - 6 Wochen gegeben, sahen sie mehrere Darmperforationen. EKMAN (1964) nennt als Toleranzdosis des Gastrointestinaltraktes eine Dosis von 4 000 R HD innerhalb von 5 - 9 Wochen verabreicht, so daß im allgemeinen der Gastrointestinaltrakt bei entsprechenden therapeutischen Dosen nicht geschädigt wird.

Eine Gonadenbelastung durch Sekundärstrahlen ist bei der postoperativen Lymphknotenbestrahlung nicht zu umgehen. Bei dem geringen Personenkreis spielt es aber für die Gesamtpopulation keine entscheidende Rolle.

EKMAN (1964) sieht in den anatomischen Verschiedenheiten des Hodensackes Schwierigkeiten für einen günstigen Strahlenschutz. Ein kleiner kurzer Hodensack erschwert die Anbringung der Schutzvorrichtung.

NOTTER und RANUDD (1964) stellten Messungen am verbliebenen Hoden an, sowohl mit als auch ohne Bleischutz am Phantom und am Patienten. Sie benutzten eine 25 mm starke Bleikapsel zum Schutze des Resthodens. Die am Resthoden gemessene Dosis betrug mit dieser Bleischutzhülle bei einer nach typischer Weise durchgeführten postoperativen Lymphknotenmetastasenbestrahlung der iliacalen und paraaortalen Lymphknoten 0,1 - 6 % der gesamten verabreichten Strahlendosis. Ejakulat-Untersuchungen ergaben bei Bestrahlungen des Beckens, also bei iliacalen Einstellungen, leichtere Oligospermien, manchmal auch Sterilität. Meist sind diese Erscheinungen reversibel. EKMAN und Mitarb. (1964) sahen 5 Patienten, die Vater gesunder Kinder nach der Bestrahlung wurden. Auch wir haben einen Patienten, der ein Jahr nach seiner Bestrahlung Vater eines gesunden Kindes wurde. Die Zeugung eines Kindes muß jedoch in jedem Fall bei einem bestrahlten Patienten mit Hodentumor immer als Wagnis betrachtet werden. " Eine ungefährliche Minimaldosis in Bezug auf die Erbschädigung durch ionisierende Strahlen gibt es nicht" (KEPP 1952).

C. Zytostatische Therapie

Beim Auftreten generalisierter Metastasen ohne Aussichten auf eine erfolgversprechende Radiotherapie sollten beim Hodentumor Zytostatika eingesetzt werden.

Umfassende Berichte über ein größeres Patientengut bei medikamentöser Therapie liegen nicht vor. Zahlreiche Autoren liefern jedoch kasuistische Beiträge über lebensverlängernde und teils subjektiv, teils objektiv, bessernde Wirkung einzelner Zytostatika bei Vorliegen einzelner oder generalisierter Metastasen eines Hodentumors.

MARTIN und KAUFMANN (1953), SCHERER (1959), GERHARTZ (1964) und viele andere Autoren berichten über Metastasenrückbildung oder lebensverlängernde Wirkung durch Endoxan^(R)-Behandlung.

LINKE (1962) empfiehlt für das Seminom und das Chorionepitheliom

* Endoxan^(R) : Firma Asta-Werke, Brackwede

Trenimon^(R)*1 und Vincristin^(R)*2, Folsäureantagonisten betrachtet er ebenfalls als wirksam. ROTHAUGE (1962) empfiehlt bei Hodentumoren Trenimon^(R). Seit 1967 verabreicht ROTHAUGE bei nachgewiesener Metastasierung intravenös in Tagesgaben von 400 mg Endoxan^(R) bis zu einer Gesamtdosis von 2 g, anschließend verabreicht er 150 mg/pro die oral über längere Zeit. KÖNIG und MOORMANN (1968) geben ebenfalls initial 2,0 g Gesamtdosis über einige Tage verteilt, evtl. als Infusion mit je 1,0 g/pro die. Anschließend verabreichen sie ebenfalls über mindestens 1/2 Jahr 150 mg/die Endoxan^(R).

MACKENZIE (1966) setzte bei 154 Patienten mit metastasierendem Hodentumor Zystostatika ein. Er stellte fest, daß für Terato-Carcinome und Chorio-Carcinome das beste Mittel Actinomycin D^(R)*3 ist, während für das metastasierende Seminom Chlorambucil^(R)*4 das Mittel der Wahl sei. LI (1960) behandelte mit gutem Erfolg mit Actinomycin D^(R) in Kombination mit Leukeran^(R) und Methotrexat^(R)*5.

ANSFIELD et al. (1969) sehen bei 2/3 ihrer Patienten mit disseminierten Metastasen von teratoiden Carcinomen und Embryonalzell-Carcinomen eine sehr gute Wirkung der sogenannten "Triple-Drug-Therapie" (Actinomycin D^(R), Methotrexat^(R) und Chlorambucil^(R)). Keiner ihrer Patienten ist zusätzlich mit Röntgenstrahlen behandelt worden. Sie stellten eindeutige Besserungen fest, die oft jedoch nur drei Monate anhielten. Mehrere Patienten überlebten 2 - 4 Jahre. Ihre Medikation erfolgte in folgender Verabreichung:

-
- *1 Trenimon^(R) : Firma BAYER, Leverkusen
 - *2 Vincristin^(R) : Firma LILLY, Gießen
 - *3 Actinomycin D^(R) * Kosmegen^(R) : Firma SHARP und DOME, München
 - *4 Chlorambucil^(R) = Leukeran^(R) Firma Deutsche WELCOME, Großburg-Wedel
 - *5 Methotrexat^(R) = Firma LEDERLE, München

10 mg Chlorambucil/die	27 Tage lang
5 mg Methotrexat/die	27 Tage lang
10 mg/kg/die Actinomycin D	vom 4. bis 7. Tag
	vom 13. bis 17. Tag
	vom 23. bis 27.Tag

Auch GÖDDE und VAHLENSIECK (1968) berichten über günstige Wirkung der "Triple-Drug-Intervall-Therapie" auf Terato-Carcinome. Sie nehmen an, kleine oft nicht nachweisbare Metastasen zu vernichten und damit Terato-Carcinomträger rezidivfrei zu halten.

BLUMENBERG (1964) berichtet über günstige Wirkung von SP-G^(R) (Proresid^(R)) *1 auf Seminome und Chorionepitheliome.

GRASSET (1963) berichtet, daß die meist gebrauchten Zytostatika bei metastasierenden Hodentumoren Endoxan^(R), Methotrexat^(R), Actinomycin D^(R) und Thiotepa^(R)*2 seien.

ARMSTRONG (1966) berichtet über 5 Patienten mit objektiver Besserung von 10 behandelten Fällen unter der Therapie von Vinca-Leukoblastin, (Vincristin^(R)) und zwar waren diese 5 Fälle Terato-Carcinome. Außerdem wurden von ihm 10 Chorionepitheliome mit Vinca-Leukoblastin behandelt, von denen sich 6 Fälle eindeutig besserten. GREMMEL und SCHULTE-BRINKMANN (1964) sehen in 10 Fällen eines metastasierenden Hodentumors bei der Behandlung mit Endoxan^(R) keinerlei Erfolg.

Nach ALKEN (1968), der über zahlreiche kasuistische Beiträge berichtet, scheint das Endoxan^(R) gute Wirkung auf Metastasen von Seminomen und Terato-Carcinomen zu haben. RINGLEB (1967) scheint es möglich, daß die Kombination von lokaler Bestrahlung mit Tumor-Antimetaboliten in Zukunft vielleicht eine größere Rolle spielen wird als die gleichzeitige Anwendung zytotoxischer Substanzen. Die Schwierigkeit, eine therapeutische Wirkung medikamentöser Behandlung auf Metastasen eines malignen Hodentumors nachzuweisen, liegt vor allem darin, daß sie meist in Kombination mit strahlentherapeutischen Maßnahmen durchgeführt wird.

*1 SP-G^(R)(Proresid^(R)) - Firma SANDOZ AG, Basel

*2 Thiotepa^(R) - Firma CYANAMID, Abt. LEDERLE, München

D. Hormonale Therapie

DE SHIVERS und AXILROD berichten 1952 ausführlich über einen Seminompatienten mit retroperitonealen Metastasen und einer Hydronephrose. Nach vorausgegangener typischer Nachbestrahlung wurden diese Metastasen festgestellt. Sie gaben 5 Tage lang 10 mg Diäthylstilboestrol, danach 5 mg täglich über 2 Monate. Sie beobachteten einen eindeutigen Rückgang der Metastasierung. Nachdem der Patient eigenmächtig die Behandlung unterbrochen hatte, war ein erneutes Metastasenwachstum feststellbar.

Danach verloren sie den Patienten aus den Augen.

GRASSET (1963) und REINHARDT (1956) berichten über günstige Beobachtungen bei Hodenmalignomen mit kombinierter Hormonbehandlung. STÄHLER (1959) und LINKE (1962) können keine positive Wirkung von Oestrogenen auf Hodenmalignommetastasen beobachten. STÄHLER schlägt statt dessen Androgene zur Behandlung vor, bei denen er gute Erfolge sieht. DAVIS (1958) beobachtet Rückgang von Lungenmetastasen bei Testosterongaben. BARTH und RINGLEB (1968) berichten über 2 Fälle, ein Seminom und ein Terato-Carcinom, bei denen sie nach Oestrogen-Therapie massive Leber- und Lungenmetastasen sich rückbilden sehen und Dauerheilungen bei diesen beiden Patienten annehmen.

E. Therapie-Ergebnisse

Die Therapie-Ergebnisse werden, wie allgemein üblich, nach der Überlebensquote der 5-Jahresheilung gewertet. Einige Autoren geben die 4-Jahresheilung oder sogar 3-Jahresheilung an (STÄHLER 1959). Man braucht die konventionelle 5-Jahresheilungsgrenze nicht unbedingt als obere Grenze anzugeben, da es meist innerhalb der ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung zur Metastasierung und damit meist zum Tod der Patienten kommt. Wenn man die von einigen Autoren angegebene 3-Jahresheilung mit der 5-Jahresheilung vergleicht, so ergeben sich nur geringe Unterschiede. Nach EKMAN (1964) und NOTTER (1956) treten selten Spätmetastasen oder Tod später als drei Jahre nach Diagnosestellung auf.

Für die Heilungsergebnisse und damit auch für die Prognose sind die Tumorart und die Frage der vorhandenen oder nicht vorhandenen Metastasierung entscheidend. Wie schon einmal oben erwähnt, sind trotz guter Treffsicherheit der diagnostischen Möglichkeiten bei der Metastasensuche auch bei den Patienten, die bei der Orchiektomie keine Metastasen hatten, trotz negativen Befundes später Metastasen aufgetreten. Ohne Zweifel müssen sie schon, wenn auch nicht nachweisbar, bei Therapiebeginn vorhanden gewesen sein.

Der metastatische Lymphknotenbefall bei Therapiebeginn wird objektiv bei den Fällen mit radikaler Lymphadenektomie nachgewiesen. Bei EKMAN beträgt der durchschnittliche Befall nach vier größeren Zahlenangaben von insgesamt 324 radikal lymphadenektomierten Patienten 36,3 % positiver Lymphknotenbefall bei Terato-Carcinomen. Das heißt, es muß in jedem Fall bei 36,3 % der Fälle von Terato-Carcinomen mit Lymphknotenmetastasen bei Diagnosestellung gerechnet werden. Nach einigen Autoren, wie oben ausgeführt, ist diese Zahl noch höher. FRIEDMAN und DI RIENZO (1963) fanden bei Embryonalzell-Carcinomen in 62 % der Fälle retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, bei den Seminompatienten beobachteten sie eine Metastasierung zur Zeit der Diagnosestellung in nur 12 % der Fälle.

Die Tumorart bzw. der histologische Befund sind jedoch vor allem das wichtigste Kriterium für die Prognose. Durch das verschiedene biologische Verhalten der drei wichtigsten großen Tumorarten ist es notwendig, bei der Beurteilung der Behandlungsergebnisse in den Zusammenstellungen diese drei Tumoren scharf zu trennen.

Das echte Seminom metastasiert spät. Es metastasiert an typischer Stelle, hat eine langsame Wachstumstendenz und ist äußerst strahlensensibel. Der Malignitätsindex nach WALTHER (1948) beträgt 3,5. Das Geschwulstwachstum in den Lymphknoten erfolgt nur intrakapsulär, der Primärtumor greift jedoch auch die Umgebung an. Die Terato-Carcinome zeichnen sich durch frühe Metastasierung und relative Strahlenunempfindlichkeit aus, ihre Wachstumstendenz ist groß. Der Malignitätsindex der

Teratoblastome beträgt nach WALTHER 9,1. Die Pseudoseminome verhalten sich wie die Teratoblastome, ihren Malignitätsindex gibt WALTHER mit 10,0 an. Die Chorionepitheliome, die meist zur großen Gruppe der Terato-Carcinome als sogenannte Chorio-Carcinome gerechnet werden, zählen zu den bösartigsten Tumoren überhaupt. Sie weisen eine extrem frühe Metastasierung auf, sind äußerst strahlenunempfindlich und zeigen äußerst hohe Wachstumstendenzen.

In der nachfolgenden Tabelle sind Schrifttumsangaben zur Häufigkeit der Metastasierung der malignen Hodentumoren bei Erststrahlenbehandlung bzw. direkt nach Orchiektomie angegeben. Leider haben nur wenige Autoren die Metastasierungshäufigkeit von Seminomen und Terato-Carcinomen getrennt aufgeführt, lediglich FRIEDMAN und DI RIENZO (1963) sowie EKMANN et al. (1964) zählen sie gesondert auf.

Metastasierung der malignen Hodentumoren

	Autor	Seminome	Terato-Carcinome	Zahl der Fälle
I. Bei Therapiebeginn	Lewis (1948)		38 %	159
	Friedmann u. Di Rienzo (1963)	12 %	62 %	
	Ekmann et al. (1964)	21 %	45 %	355
	Müller (1962)	12 %		97
	Mutzb (1965)	25 %		80
	Schryder (1952)	66 %		31
	Sigel (1968)	30 %	60 %	
II. Gesamt-Metastasierung (sofort u. später)	Prosser (1951)	35 % (29 von 84 Fällen)	54 % (34 von 63 Fällen)	147
	Ehlers et al. (1960)	66 %	52,7 %	72

Abb. 9: Prozentuale Metastasierung von Seminomen und Terato-Carcinomen bei Therapiebeginn und spätere Metastasierung.

Die Angaben der Autoren für die Metastasierungshäufigkeit aller malignen Hodentumoren zusammen schwankt zwischen 19 und 63 % bei Behandlungsbeginn. Im Durchschnitt beträgt die Metastasierung 37,7 % aller Hodentumoren bei Erstbehandlung. Daß die vorhandene oder nicht vorhandene Metastasierung bei Behandlungsbeginn absolut entscheidend für das Heilungsergebnis ist, zeigen auch die folgenden aus der Literatur zusammengestellten Behandlungsergebnisse, die getrennt nach Terato-Carcinomen und Seminomen aufgeführt sind. Viele Autoren geben die 5-Jahresheilung getrennt nach Patienten mit oder ohne Metastasen bei Therapiebeginn an. Dadurch ist dieses entscheidende Kriterium der Metastasierung auf das Heilungsergebnis nachweisbar. In den nächsten Tabellen werden Behandlungsergebnisse aus dem Schrifttum zur 5-Jahresheilung der Seminome und der Terato-Carcinome getrennt aufgeführt. Und zwar werden, soweit von den Autoren angegeben, die 5-Jahresüberlebensraten bei Patienten mit Metastasen bei Behandlungsbeginn und ohne Metastasen bei Behandlungsbeginn gesondert dargestellt. Viele Autoren geben die Behandlungsergebnisse aller Hodentumoren gemeinsam an. Diese Zahlen sind nicht verwertbar, da sie durch eine nicht einheitliche Differenzierung der verschiedenen Tumorarten ein falsches Bild über die Überlebensraten der Hodentumoren vermitteln. Insgesamt ist festzustellen, daß die Angaben hinsichtlich der 5-Jahresheilung stark differieren. Heilungsberichte aus früheren Jahren, wie z.B. von GILBERT und HAMILTON (1940) geben weit schlechtere Überlebenszeiten an als Berichte aus neuerer Zeit. Diagnostische und therapeutische weitgehende Verbesserungen dürften die Ursache sein. Außerdem ist feststellbar, daß Autoren, die größere Fallzahlen mitteilen, über insgesamt schlechtere 5-Jahresheilungsergebnisse berichten als bei kleineren Zusammenstellungen. GORDON-TAYLOR (1947) gibt z.B. bei 208 Terato-Carcinomen eine 5-Jahresheilung von 18 % an. MASCH (1960) sieht bei 16 Fällen von Terato-Carcinomen, die bei Therapiebeginn Metastasen aufwiesen, 50 % 5-Jahresheilung.

BEHANDLUNGSEERGEBNISSE BEI TERATO-

CARCINOMEN

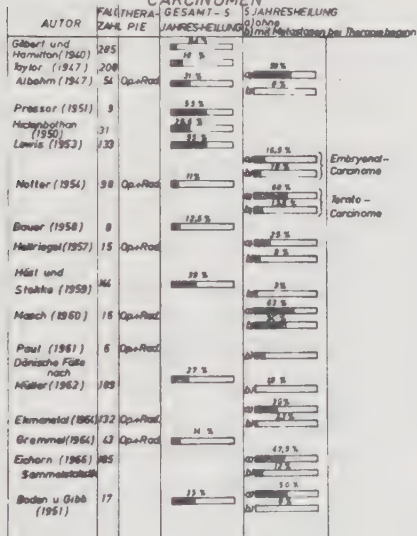


Abb. 10: Behandlungsergebnisse bei Terato-Carcinomen, unterteilt nach metastasenfreien und metastasenträgenden Fällen bei Therapiebeginn.

Behandlungsergebnisse bei Terato-Carcinomen

Es wird in der Schrifttumszusammenstellung über die Behandlungsergebnisse bei Terato-Carcinomen von 1 580 Fällen berichtet. Die Gesamt-5-Jahresheilung aller Terato-Carcinome mit oder ohne Metastasen bei Behandlungsbeginn schwankt zwischen 9,4 % und 55 %. Die Durchschnittsgesamt-5-Jahresheilung beträgt nach den Schrifttumsangaben 28 %. Die 5-Jahresheilung der Terato-Carcinome, die bei Therapiebeginn keine Metastasen hatten, beträgt durchschnittlich 44,4 %. Die 5-Jahresheilung der Terato-Carcinome mit Metastasen bei Therapiebeginn beträgt durchschnittlich 11 %.

Behandlungsergebnisse bei Seminomen

Aus dem Schrifttum werden 3 220 Seminome zusammengestellt;
die Gesamt-5-Jahresheilung aller Seminome beträgt 59,3 %.
Sie schwankt zwischen 10,4 % und 89,5 %.

BEHANDLUNGSERGEBNISSE BEI SEMINOMEN

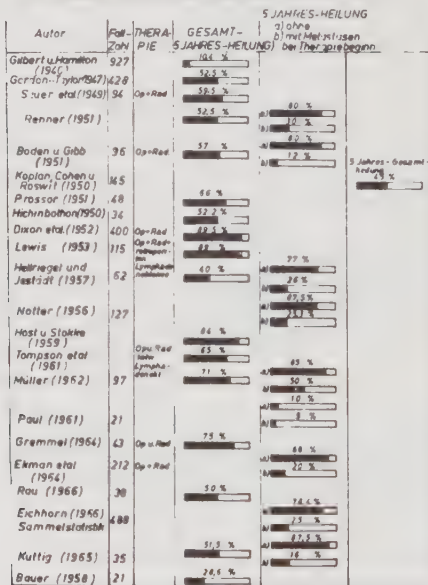


Abb. 11: Behandlungsergebnisse bei Seminomen, unterteilt nach metastasenfremen und metastasentragenden Fällen bei Therapiebeginn ohne Berücksichtigung einer Stadieneinteilung.

Die Angaben über die 5-Jahresheilung bei Patienten ohne Metastasen bei Therapiebeginn liegen zwischen 88 % und 10 %. Die durchschnittlich errechnete 5-Jahresheilung aus dem Schrifttum bei Patienten ohne Metastasen bei Therapiebeginn beträgt 79,2 %. Die durchschnittliche 5-Jahresheilung bei

Patienten mit Metastasen bei Therapiebeginn beträgt bei Seminomen 23,2 %.

Behandlungsergebnisse bei Chorionepitheliomen

Chorionepitheliomträger erreichen nach dem Schrifttum niemals die 5-Jahresheilung, gleich, ob mit oder ohne Metastasen bei Therapiebeginn, selten überschreiten sie die 1 1/2 Jahresgrenze. GILBERT und HAMILTON berichten über 57 Patienten mit Chorionepitheliomen, von denen keiner nach Diagnosestellung die 3-Jahresheilung erreichte. Insgesamt ist feststellbar, daß ein maligner Hodentumor, der bei Diagnosestellung Metastasen aufweist, die nicht radikal vernichtbar sind (operativ und radiologisch), in jedem Falle zum Tode führt. Wohl sind Seminomträger mit ausgedehnten Metastasen oder Spätmetastasen für längere Zeit am Leben zu erhalten, es wird jedoch nur bei wenigen Fällen mit Beobachtungszeiten von 10 und mehr Jahren über eine Dauerheilung berichtet. ALKEN (1968) nimmt etwa 10 % aller Fälle als Dauerheilung an.

Patienten mit malignen Hodentumoren, die zwei Jahre lang symptomfrei leben, können als geheilt betrachtet werden. (KUTTIG 1965). R. A. MOORE (1951) berichtet, daß 95 % aller Patienten, die verstorben sind, in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung zu Tode kamen. Eine Verbesserung der Überlebenszeiten durch Zytostatika oder andere zusätzliche medikamentöse Therapie wird bisher allgemein als nicht möglich erachtet. Es gibt eine Anzahl kasuistischer Beiträge bzw. Arbeiten mit kleineren Fallzahlen (MARTIN und KAUFMANN 1953, DAVIS 1958, LI 1960, KEISER 1962, LINKE 1962, WHITMOORE 1962, GRASSET 1963, SCHULTE-BRINKMANN 1963, ANDERS 1964, GERHARTZ 1964, APPERT 1965, GALLE 1965, MACKENZIE 1966, BARTH und RINGLEB 1968, KÖNIG 1968), die Rückbildung von Metastasen, subjektive Besserung und manchmal auch Lebensverlängerung beobachtet haben. Dies entspricht der Ansicht von KEPP und KOESTER (1962), ROTHAUGE (1962), ALKEN (1968), BARTH und RINGLEB (1968), die bei inoperablen oder irradiablen Malignomen

Zytostatika geben, um durch die Wachstumsverzögerung des Tumors eine Lebensverlängerung des Patienten zu erreichen. Außerdem werden oft weitgehende subjektive Besserungen durch zytostatische Zusatzbehandlung beobachtet, unter anderem durch die Herabsetzung der analgetischen Medikationen. Bei Kombinationsbehandlung von Radiatio und Zytostatika muß an die mögliche additive bis superadditive Wirkung von gleichzeitig verabreichter Bestrahlung und Zytostatikum gedacht werden (RINGLEB 1967, 1968).

IV. Zusammenstellung des eigenen Krankengutes

1. Verteilung der Hodenmalignome nach Häufigkeit, Histologie, Seitenlokalisation und Alter der Patienten

Häufigkeit:

Im Folgenden wird über 74 Patienten mit malignen Hodentumoren berichtet, von denen 72 seit 1952 an der Universitätsklinik Gießen in strahlentherapeutischer Behandlung waren, außerdem über 2 Patienten, die in der Universitätsklinik Erlangen 1956 und 1960 behandelt worden sind. Die nach den Vorschlägen der U.I.C.C., sowie von SCHNYDER (1951, 1952) und von ALBERTINI (1955) vorgenommene Klassifizierung der Hodengeschwülste ergab folgende Aufteilung:

Von diesen 74 Kranken hatten 68 germinalen Tumoren. Dabei handelt es sich bei 38 Fällen (51,3 %) um Seminome, bei 22 Fällen (29,7 %) um Terato-Carcinome. Von diesen 22 Terato-Carcinomen waren 10 Fälle Embryonalzell-Carcinome und 12 Fälle teratoide Carcinome. Außerdem fanden sich in unserem Patienten gut 2 Pseudoseminome (2,7 %) und 3 Choriocarcinome (Chorion-epitheliome 4,1 %). Weiterhin fanden wir in unserem Patienten gut 3 maligne Hodentumoren, die von ektopischen Keimanlagen ausgegangen sein müssen. Davon waren 2 im Mediastinum lokalisiert, ein Seminom und ein Chorionepitheliom, außerdem fand sich ein Seminom der Leistengegend. Bemerkenswert ist hierbei, daß bei allen drei Patienten die Hoden klinisch ohne jeden pathologischen Befund waren.

Verteilung d. malignen Hodentumoren (74 eigene Fälle)

Germinale Tumoren		Zahl der Fälle	%
Dysgerminome	I. Seminome	38	51,3 %
Dysembryome	II. Terato-Carcinome		
	Embryonales Terato(10(13,5%)) Teratoides-Cu 12 (16,2%)	22	29,7 %
	III. Pseudoseminome	2	2,7 %
	IX. Chorio - Carcinome (Chorionepitheliome)	3	4,1 %
	X. Maligne Hoden-Tumoren, von ektopischen Keim- lagen ausgehend	3	4,1 %
Nicht-germinale Tumoren	Sarkomed. Hodenhüllen	2	
	VI. Retothelsarkome	4	5,1 %

Abb. 12: Verteilung der 74 malignen Hodentumoren des eigenen Krankengutes.

Sechs unserer Kranken hatten nicht-germinale Hodentumoren (8,1 %):

Dabei handelt es sich um 2 Sarkome der Hodenhüllen und 4 Retothelsarkome. Die prozentuale Verteilung entspricht den allgemein im Schrifttum angegebenen Werten. Es wurde bewußt auf ältere Bezeichnungen, wie z.B. "Mischtumoren" verzichtet. Drei unserer Fälle wären der Gruppe der sogenannten "Mischtumoren" zuzuordnen, einmal ein embryonales Carcinom mit chorionepitheliomatösen Einschlag, ein embryonales Carcinom mit Seminomeinschlag und ein teratoides Carcinom mit Seminomeinschlag. Nach der Unterteilung von SCHNYDER (1951, 1952) und von ALBERTINI (1955) entsprechen diese Tumoren Dysembryomen, bei denen eine Zellformation vermehrt enthalten ist. Die Pseudoseminome rechnen in ihrer biologischen Verhaltensweise und ihrer Herkunft nach zu den teratoiden Geschwülsten (Dysembryome).

Verteilung d. malignen Hodentumoren (74 eigene Fälle)

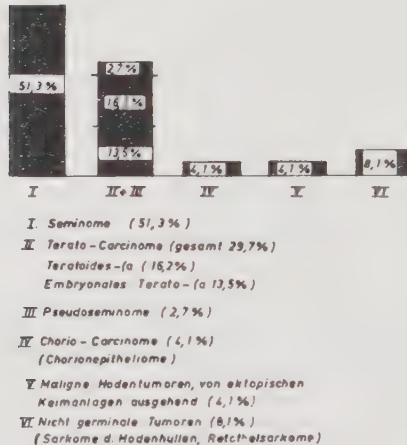


Abb. 13: Graphische Darstellung der Verteilung der 74 Hodenmalignome des eigenen Krankengutes.

Entsprechend ihrer histologischen und biologischen Verschiedenheiten führen wir ebenso wie NOTTER (1954) die teratoiden Carcinome und die Embryonalzell-Carcinome getrennt auf. Die teratoiden Carcinome mit noch teilweise nachweisbarer Differenzierung haben eine bessere Prognose als die embryonalen Carcinome mit nur noch geringer Differenzierung (EDER 1968). Bei den Behandlungsergebnissen der 5-Jahresheilung ohne und mit Metastasen bei Therapiebeginn unterscheiden sich nach NOTTER (1956) die embryonalen Carcinome von den Terato-Carcinomen durch schlechtere Heilungsergebnisse der embryonalen Carcinome.

Links-Rechts-Lokalisation:

Eine Bevorzugung einer bestimmten Seite ist bei den Hodenmalignomen nicht erkennbar (OBERNDORFER 1931, SCHNYDER 1951, 1952), wenn auch eine große Anzahl von Autoren, jedoch meist aufgrund kleineren Zahlenmaterials, eine Seitenbevorzugung zu erkennen glaubt. Wir konnten bei unseren 74 Fällen keine Bevorzugung einer bestimmten Seite erkennen (rechts lokalisiert 38 Fälle, links 33, ektopisch 3).

Doppelseitige Tumorbildung:

Wir haben in unserem Patientengut zwei Fälle mit doppel-seitigem Hodentumor. Dabei handelt es sich um einen Patienten mit einem Seminom, bei dem 1 Jahr nach Orchiektomie des linken Hodens auch der rechte Hoden entfernt werden mußte. In einem anderen Fall mußten bei einem Seminompatienten sofort beide Hoden wegen Tumorbefalls abgenommen werden. Von den meisten der Autoren wird für beidseits vorhandene Hodenmalignome eine Metastasierung in den anderen Hoden angenommen. KÖNIG (1968) und FARKAS (1958) diskutieren ein gleichzeitiges Auftreten oder einen zeitlich verschobenen Befall beider Hoden im Sinne einer Disposition oder einer multilokulären Krebsentstehung (K.H.BAUER 1963). VAHLENSIECK (1968) nimmt bei doppelseitigem Befall der Hoden eine kontralaterale Metastasierung an. Wir müssen zumindest bei einem unserer beobachteten Fälle eine kontralaterale Metastasierung annehmen.

Altersverteilung der Seminome:

Das Durchschnittsalter der Seminompatienten beträgt 38 Jahre und 9 Monate. Der jüngste Patient ist 19 Jahre, der älteste 68 Jahre alt. Der Altersgipfel der Seminome liegt mit 12 von insgesamt 38 Fällen bei 30 - 34 Jahren. Die Mehrzahl der Seminompatienten erkranken in der Lebensdekade zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr.

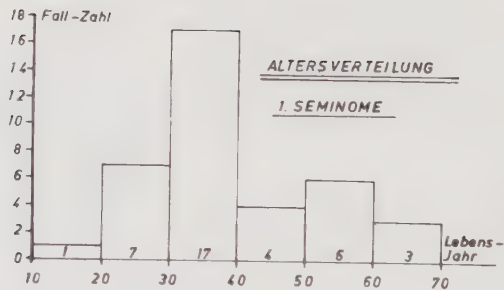


Abb. 14: Altersverteilung der Seminome, der größte Anteil in der Dekade zwischen 30. und 40. Lebensjahr.

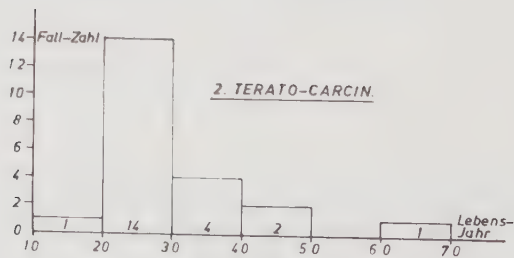


Abb. 15: Altersverteilung der Terato-Carcinome, der größte Anteil liegt in der Dekade zwischen 20. und 30. Lebensjahr.

Altersverteilung der Terato-Carcinome

Das Durchschnittsalter aller Terato-Carcinomträger beträgt in unserem Krankengut 29 Jahre und 5 Monate. Der jüngste Patient ist 16 Jahre alt, der älteste 63. Von 22 Terato-Carcinompatienten sind 8 im Alter von 25 bis 29 Jahren erkrankt. Die meisten Fälle dieser Malignome liegen in der Lebensdekade zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr.

Vergleicht man die Häufigkeit der Terato-Carcinome und der Seminome in verschiedenen Altersstufen, ist deutlich erkennbar, daß die Terato-Carcinome gehäuft eine Lebensdekade früher als die Seminome auftreten.

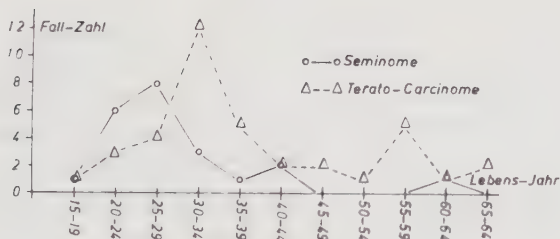


Abb. 16: Vergleichende Darstellung der Altersverteilung von Seminomen und Terato-Carcinomen.

Das Durchschnittsalter unserer drei Chorionepitheliompatienten beträgt $26 \frac{2}{3}$ Jahre, GILBERT und HAMILTON (1940) geben von 46 gesammelten Fällen das Durchschnittsalter mit 31,4 Jahren an.

Altersverteilung der nicht-germinalen Hodentumoren

Nicht-germinale Hodentumoren befallen alle Lebensalter, Kinder, Männer aller Altersklassen bis zu Greisen. Der jüngste Patient war 9 Jahre alt, der älteste 78. Ein Patient war an einer chronischen lymphatischen Leukose erkrankt, die Hodenmanifestation ergab ein Retothelsarkom des linken Hodens.

2. Diagnostik

Bei entsprechender Indikationsstellung wird in unserer hiesigen urologischen Klinik bei Verdacht auf Hodentumor sofortige Hodenfreilegung mit Probeschnellschnitt vorgenommen. Bei positiver Diagnose wird der Hoden mitsamt des Samenstranges am Leistenring abgesetzt.

Die Symptome, die die Patienten zum einweisenden Arzt führen, sind in der Mehrzahl der Fälle eine deutliche Größenzunahme des befallenen Hodens. Die Anamnesendauer beträgt bei kürzester Frist nur wenige Tage mit sofortiger Einweisung und sofortiger Operation, in einigen Fällen beträgt sie bis zu sechs Monaten. Die meisten Patienten weisen eine Anamnesendauer von 2 - 3 Monaten auf.

THOMPSON et al. (1961) gibt 5 bis 10 Monate durchschnittlich Anamnesendauer an, wobei sie bei unseren Patienten zwei Monate beträgt.

3. Metastasierung

A. Untersuchungsmethoden zum Metastasennachweis

Da die Frage der Metastasierung für das weitere therapeutische Vorgehen außerordentlich wichtig ist, gilt ihr das größte Interesse. Zum Nachweis einer Metastasierung dient uns neben der klinischen Untersuchung der konventionellen Röntgenuntersuchung und den laborchemischen Untersuchungen das Lymphangiogramm und das Lymphscintigramm.

Seit vier Jahren wird in unserer Klinik bei jedem Hoden-tumorträger mit Hilfe der Lymphangiographie nach Metastasen gefahndet. Diese Untersuchung bietet außerordentlich gute Aussagemöglichkeiten (RÜTTIMANN 1964, KÖRNER 1968, LANG+HAMMER 1969).

In der Gießener Strahlenklinik wird der Lymphangiographie ein Ausscheidungsurogramm angeschlossen. Durch die kombinierte Untersuchungsmethode werden retroperitoneale nicht speichernde Lymphknotenmetastasen indirekt nachweisbar. Als Ausscheidungsurogramm wird ein Infusionsurogramm mit einem Trijod-Thalamat durchgeführt (Conray FL^(R))*1 Als Kontrastmittel für die Lymphangiographie verwenden wir Lipiodol Ultra-fluid^(R)*2

Die Lymphangiographie wurde bei 27 Patienten unseres Krankengutes durchgeführt. Über den Aussagewert der Methode gibt folgende Tabelle Aufschluß:

Lymphknoten-Metastasierung

Aufteilung	Patientenzahl
Positiver Lymphknotenbefall	17
Negativer Lymphknotenbefall	6
Verdacht auf Metastasen	4
Gesamtzahl der Patienten	27
Zahl der falsch positiven bzw. negativen Fälle	4
Richtig diagnostizierte Fälle	23

*1 Conray FL^(R) - BYK-GULDEN, Konstanz

*2 Lipiodol Ultrafluid^(R) - BYK-GULDEN, Konstanz

In vier Fällen war ein Verdacht auf Metastasen geäußert worden, durch Kontrollaufnahmen und durch gezielte Lymphadenektomie ergaben sich in zwei von diesen vier Fällen entzündliche Lymphknotenveränderungen, Metastasen konnten nicht nachgewiesen werden. Bei drei Fällen wurden aufgrund der sicheren Metastasenlokalisation durch gezielte Lymphadenektomie (ROTHAUGE 1968) die Lymphknotenmetastasen entfernt. Die gezielte Lymphadenektomie bei lymphographisch gesicherten Lymphknotenmetastasen wird sich gegenüber der radikalen Lymphadenektomie (HOPE-STONE 1963) durchsetzen. FEIN und TABER (1969) stellten jedoch fest, daß zum Nachweis einer Lymphknotenmetastase die Metastase eine Mindestgröße von 2 cm im Durchmesser einnehmen muß, um im Lymphangiogramm darstellbar zu sein.

Schwere Komplikationen in Form von öligen Pneumonien oder lebensbedrohlichen Embolien wurden in unserem Patientengut nicht beobachtet, da nur geringe Kontrastmittelmengen verwendet werden (ALTARAS 1968).

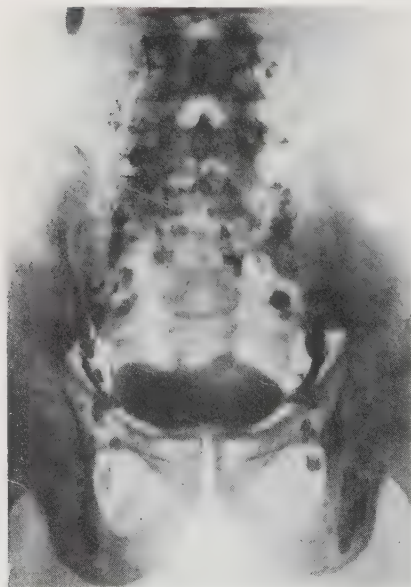


Abb.17: Lymphangiographie bei 27-jährigem Patienten mit Chorionepitheliom, ausge-dehnte Lymphknotenmetastasen in den parailiacalen und paraaortalen Lymphknotenstationen bds., die Konturen der Lymphknoten nicht mehr zu erkennen, Strukturen völlig zerstört.

Die Lymphknoten-Scintigraphie ist in ihrer Ausführung einfacher, zeigt jedoch keine so hohe Treffsicherheit (ZUM WINKEL 1964). Bei zwei Fällen unserer Patienten konnte die scintigraphisch gestellte Diagnose Lymphknotenmetastasen durch die später durchgeführte Lymphangiographie und Lymphadenektomie nicht bestätigt werden. Die früher benutzten Nachweismethoden, wie intravenöses Urogramm, Retropneumoperitoneum, BSG und Gonadotropintest treten wegen ihrer fraglichen Bedeutung als Metastasennachweis immer mehr in den Hintergrund. Die BSG nach WESTERGREEN war in allen unseren Fällen mit malignen Hodentumoren nur bei Begleiterkrankungen oder massivster Metastasierung erhöht, sie bewegte sich jedoch ansonsten immer an der oberen Grenze der Norm. Die Laktatdehydrogenase (LDH) lag in sieben von insgesamt 36 Fällen mit metastasierendem Hodenmalignom weit über den Normalwerten mit etwa 500 - 700 mU/ml.

B. Endokrines Verhalten

Der bei uns zum Nachweis eines erhöhten Gonadotropin-Urinspiegels benutzte Pregnosticon-Test ist (wie oben ausführlich beschrieben) bei Seminomen, auch bei ausgedehnten metastasierenden Seminomen, immer negativ. Nur ein quantitativer Test, der Gonadotropine in Mengen unter 100 ME/l (ME/l = Mäuseeinheiten pro Liter Urin) nachweist, wäre imstande, evtl. ausgeschiedene hypophysäre Gonadotropine im Sinne einer Kastratenhypergonadotropinurie bei Seminomen nachzuweisen. Von den 15 Patienten mit metastasierenden Terato-Carcinomen und den zwei Patienten mit Pseudoseminomen, also insgesamt 17 Patienten, hatten neun Patienten einen erhöhten Gonadotropin-Urinspiegel. Nachgewiesen wurde diese erhöhte Gonadotropinausscheidung durch sieben mal positiven Pregnosticon-Test und zwei mal positiven ASCH-HEIM-ZONDEK-Test.

Eine quantitative Methode zur Bestimmung der Gonadotropinausscheidung ist mit immunologischen und biologischen Methoden möglich. Es ist jedoch wichtig, zu wissen, daß der Pregnosticon-Test erst bei einer Ausscheidung von mehr als 1 000 Einheiten, manchmal sogar 2 000 Einheiten pro Liter Urin positiv wird. Mit Hilfe der Alkohol- bzw. Acetonfällung und Konzentration der Gonadotropine im Urin, auf die schon SCHNYDER (1951) hinweist, wird eine Gonadotropinbestimmung möglich (KARL 1968). WIDE und GEMZELL (1960) geben eine immunologische Methode zur quantitativen Gonadotropinbestimmung an. HOBSON und WIDE (1967) vergleichen in einer Untersuchung die Genauigkeit der immunologischen Methode mit der biologischen, dabei erweist sich die immunologische Methode als genauer.

Eine endgültige Klärung der Entstehung der Gynäkomastie ist noch nicht erfolgt. Drei Patienten mit Chorionepitheliomen unseres Patientengutes wiesen massiv erhöhte Gonadotropinausscheidungen sowie Gynäkomastie auf.

C. Metastasen als Tumorerstsymptom

Bei vier Seminompatienten und einem Terato-Carcinompatienten wurde durch die histologische Klärung einer Metastase das bis dahin nicht bekannte Hodenmalignom entdeckt.

In zwei Fällen wurde auswärts eine Probepunktion bzw. Probeexcision aus einem Hodentumor vorgenommen, erst nach einer Zeitspanne von acht bzw. vierzehn Tage später wurde die Ablatio testis wegen des histologisch inzwischen geklärten Befundes durchgeführt. In beiden Fällen ist es in kurzer Zeit zu einer Metastasenstreuung gekommen. Beide Patienten kamen in kurzer Zeit ad exitum. Wie oben schon erwähnt, ist es absolut kontraindiziert, aus Hodentumoren Probeexcisionen ohne die Möglichkeit einer histologischen Sofortdiagnose vorzunehmen.

D. Seminometastasen

Von 38 Seminompatienten wiesen 19 bei Beginn der Strahlentherapie Metastasen auf (50 %). Bei den anderen 19 Seminomträgern lagen bei Therapiebeginn keinerlei Metastasen vor. Ein Patient verstarb interkurrent an Leukose 4 1/2 Jahre nach Diagnosestellung. Dieser Patient wurde in späteren Überlebenstabellen und Vergleichszahlen nicht aufgeführt.

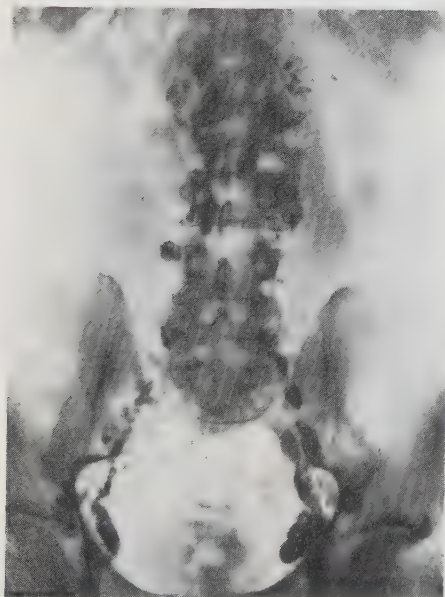


Abb.18: Die Lymphangiographie bei einem 30-jährigen Patienten mit Seminom zeigt große Defektbildung mit Auftreibung mehrerer Lymphknoten der paraaortalen Region links in Höhe von LWK II/III, Lymphknotenmetastasen entsprechend.

Bei 4 Patienten, die bei Therapiebeginn keine Metastasen aufwiesen, wurden drei Monate, neun Monate und zehn Monate nach Therapiebeginn Metastasenabsiedelungen offenbar, bei dem vierten Patienten wurde ungewöhnlich spät, sieben Jahre nach Diagnose des Primärtumors, eine Seminometastase entdeckt. Bei diesem Patienten war 1947 in russischer Kriegsgefangenschaft ein Hodentumor entfernt worden. Genau sieben Jahre später, 1954, wurde er wegen eines unklaren Unterbauchtumors operiert, die histologische Diagnose erbrachte eine Seminometastase. Nach einer Bestrahlung in zwei Serien unter Ortho-Volt-Tiefentherapiebedingungen mit einer Herddosis von insgesamt 4 500 R bildete sich der Tumor zurück. Der Patient lebt noch heute bei einer Gesamtüberlebenszeit von 23 Jahren.

Insgesamt wiesen also von den 38 Seminompatienten 23 Patienten (60,5 %) Metastasen auf. 15 aller Seminompatienten hatten keine Metastasen. Von diesen 15 Seminompatienten ohne Metastasen leben noch alle bis auf den interkurrent verstorbenen Patienten. Dieser Patient verstarb 4 1/2 Jahre nach Diagnosestellung an einer aleukämischen Promyelocytenleukose. Er hatte insgesamt 61,0 g Endoxan^(R) in einem Zeitraum von zwei Jahren erhalten. Drei Jahre nach Beendigung der Endoxantherapie verstarb er an dieser Leukose.

E. Terato-Carcinometastasen

Von 22 Patienten mit Terato-Carcinomen und 2 Patienten mit Pseudoseminomen wiesen neun Patienten mit Terato-Carcinomen und die 2 Pseudoseminompatienten keine Metastasen bei Therapiebeginn auf. 12 Patienten mit Terato-Carcinomen zeigten sofort bei Therapiebeginn Metastasen. Von den 9 Patienten ohne Metastasen bei Therapiebeginn traten bei drei Patienten nach zwei Monaten Metastasen auf. Von den beiden Pseudoseminomträgern hatte 1 Patient 1 1/2 Jahre später multiple Metastasen. Somit wiesen von insgesamt 24 Patienten 16 Patienten Metastasen auf (15 Terato-Carcinome und 1 Pseudoseminom). Diese Zahl entspricht den Litera-

turangaben. Insgesamt hatten 68,1 % unserer Patienten mit Terato-Carcinomen Metastasen.

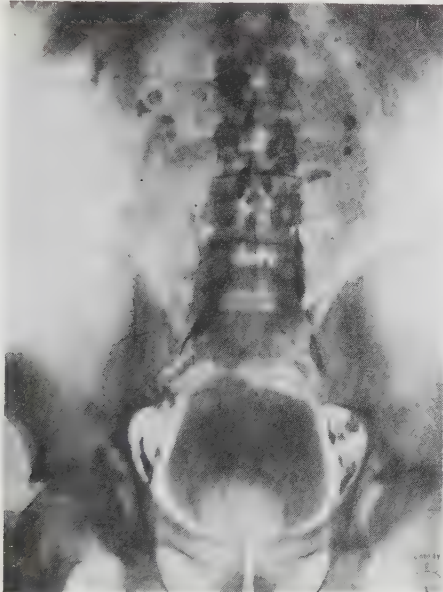


Abb. 19: Die Lymphangiographie bei einem 29-jährigen Patienten mit teratoidem Carcinom zeigt Lymphknotenmetastasen bei fehlender Darstellung der paraaortalen Lymphknoten links in Höhe LWK I und LWK II sowie Lateralverlagerung der teilweise noch angefärbten Lymphknoten um etwa 3 QF. Außerdem Defektbildungen der paraaortalen Lymphknoten rechts in gleicher Höhe.

F. Metastasenlokalisation

Entsprechend dem vorwiegend lymphogenen Ausbreitungsweg der Seminome und Terato-Carcinome ist die erste und meist zu findende Metastasierung im Bereich der paraaortalen und iliakalen Lymphknoten gelegen. Übereinstimmend mit den Angaben aus der Literatur (PROSSOR 1951, EKMAN et al.

mit späterer Metastasierung setzten ihre Metastasen nach drei Monaten, neun Monaten, zehn Monaten und sieben Jahren. Die drei Terato-Carcinome setzten ihre Metastasen in zwei Fällen zwei Monate nach Diagnosestellung, in einem Fall 1 1/2 Monate nach Diagnosestellung.

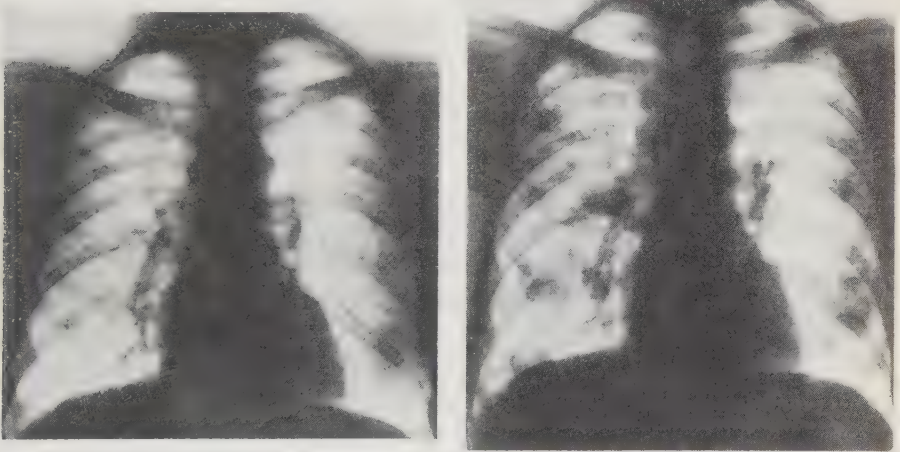


Abb. 21: Lungenübersichtsaufnahme eines 24-jährigen Patienten mit einem Chorionepitheliom. Im rechten und linken Mittelunterfeld multiple Metastasen bis Pflaumengröße.

Abb. 22: Lungenübersichtsaufnahme des gleichen Patienten, 5 Monate später mit deutlicher Zunahme der Metastasierung bezüglich Zahl und Größe.

Therapie

A. Operative Therapie

Nach erfolgter positiver Schnellschnittdiagnose eines Hodentumors wird der Hodentumor mitsamt dem Samenstrang bis zum Leistenring abgesetzt. Sollten sich im Bereich des Leistenringes Metastasen finden bzw. Metastasen im kleinen Becken nachweisbar sein, werden diese mit entfernt.

Nach erfolgter Lymphangiographie werden evtl. vorhandene Metastasen operativ gezielt durch transperitoneale Lymphadenektomie entfernt. Anschließend wird sofort die Bestrahlung der Lymphabflußwege nach den folgenden Bestrahlungsplänen durchgeführt. Bei unseren Bestrahlungsplänen ist zuerst die von FRIEDMAN und MOORE (1946) erarbeitete verschiedene Strahlensensibilität der Seminome und Terato-Carcinome in Rechnung gestellt.

B. Radiotherapie mit konventioneller Röntgen- und Tele-Kobalt-Gamma-Bestrahlung

Eine gute Zusammenarbeit zwischen Urologen und Radiologen ist notwendig, um im Anschluß an die Orchiektomie und die evtl. durchgeführte selektive Lymphadenektomie eine Bestrahlung der retroperitonealen Lymphknotenstationen durchzuführen. Eine praoperative Bestrahlung, wie sie DU MESNIL DE ROCHEMONT (1958) u.a. vorschlagen, wird in der Gießener Klinik nicht durchgeführt. Die Technik unserer Bestrahlung folgt dem Prinzip, an die zu bestrahlenden Lymphknotenstationen bei Seminomen möglichst eine Herddosis von mindestens 3 000 R zu applizieren, bei Terato-Carcinomen möglichst eine Mindestdosis von 4 000 R Herddosis zu verabreichen. Bei der sogenannten Prophylaxebestrahlung, d.h. der Nachbestrahlung nach Orchiektomie ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasierung, wird bei Seminomen als auch bei Terato-Carcinomen die iliakale Lymphknotenregion der Seite bestrahlt, auf der der befallene Hoden entfernt worden ist. Die iliakalen Lymphknoten erhalten eine Herddosis bei Seminomen von mindestens 3 000 R HD, bei Terato-Carcinomen von mindestens 4 000 R HD.

Die paraaortalen Lymphknotenstationen erhalten ebenfalls bei Seminomen eine Herddosis von mindestens 3 000 R, bei Terato-Carcinomen von mindestens 4 000 R.

Bei Metastasierung richtet sich die weitere Bestrahlung nach der Ausdehnung der Metastasen. Es werden in jedem Falle die iliakalen Lymphknotenregionen bestrahlt. Außerdem werden mit gleichen Herddosen die iliakalen Lymphknoten der Gegenseite angegangen, bei aufsteigender Metastasierung oberhalb des Zwerchfells werden das Mediastinum, die Supraclavikularregion sowie die Halslymphknotenstationen bestrahlt. Da bei ausgedehnter Metastasierung auch ein retrograder Befall der Leistenlymphknoten, möglicherweise beidseits, in Betracht gezogen werden muß, werden auch beide Leistenregionen bestrahlt. Sie werden seit der Einrichtung eines Betatrons in unserer Klinik mit Dosen bis zu 5 500 R OD angegangen.

Bei Lungenmetastasierung wenden wir die Thoraxabschnittsbestrahlung von zwei Einzelfeldern von ventral und dorsal zu je 50 R HD Einzeldosis an, bezogen auf die Bifurkationslinie. Wir verabreichen auf einer Thoraxseite bis zu 1 500 R Herddosis.

Strahlentherapie mit konventioneller Röntgenbestrahlung

Bis zur Inbetriebnahme des Kobalt-Gammatrons im Jahre 1963 Modell 1 c der Firma SIEMENS wurden unsere Patienten mit konventioneller Röntgenbestrahlung mit 180 kv bzw. 200 kv und 15 mA mit einem Stabilipan mit Glastubus und Aluminiumfilterung (Fa. SIEMENS) bestrahlt. Die iliakalen und paraaortalen Lymphknotenregionen wurden unter Tiefentherapiebedingungen bei einem Fokus-Hautabstand von 40 oder 50 cm Länge, einem Filter von 0,5 mmCu, einer Halbwertsdicke von 1,0 mm - 1,1 mmCu bestrahlt. Die Leistenregionen sowie oberflächliche Metastasen wurden unter Halbtiefentherapie-Bedingungen angegangen.

Feldeinstellungen bei Hodenmalignomen ohne Metastasen (konventionelle Therapie)

Leisten- und iliakale sowie paraaortale Lymphknoten:

Feldbreite 10 x 15, Fokus-Hautabstand 40 cm, 200 kv, 15 mA, Filter 0,5 Cu, HWD 1,05 Cu, entsprechend einer Oberflächendosis von 2 200 R. Ein Abdominalfeld von 17 x 10 cm unter Siebbedingungen bei Fokus-Hautabstand von 40 cm unter Tiefentherapiebedingungen, ein linkes Dorsalfeld von Feldgröße 6 x 24 cm unter einem Einfallswinkel von (- = minus) - 60° , FHA = 40 cm, 200 kv,

Filter: Th 2, HWD 2,05 Cu, ein rechtes oberes Dorsalfeld unter einem Winkel von $+60^\circ$, Feldgröße 3×15 cm, FHA 40 cm, 200 kv, Filter: Th 2, HWD 2,05 Cu, rechtes unteres Dorsalfeld $+60^\circ$, 3×15 cm, 40 cm FHA, 200 kv, Filter: Th 2 HWD 2,05 Cu.

Die Bestrahlung des Mediastinums bis zu einer Herddosis von 2 000 R bei metastasierenden Seminomen und Terato-Carcinomen geschieht über eine möglichst große Zahl von Feldern. Sie wird über vier Rückenfelder vorgenommen, ein mittleres und oberes Rückenfeld rechts und links mit einer Feldgröße von 3×6 sowie 3×15 cm, sowie ein unteres und oberes Sternumfeld von 4×15 cm und 3×6 cm unter Tiefentherapiebedingungen.

Die Thoraxabschnittsbestrahlung bei konventioneller Röntgentherapie wurde meist mit einer Feldgröße von 24×30 cm bei einem Fokus-Hautabstand von 150 bzw. 100 cm, 200 kv, 0,5 Cu Filter, HWD 1,2 bzw. 1,05 Cu. Die Dosis bei der Thoraxabschnittsbestrahlung richtete sich vor allem nach dem Allgemeinbefinden, dem Blutbild und der Gesamtreaktion des Patienten. Die Bestrahlung wurde bis zu einer Dosis von 1 000 R bzw. 1 500 R Herddosis gegeben.

Supraclaviculäre Lymphknoten wurden mit ausgeblendeten Feldern, meist in einer Größe von 8×10 cm bei 0,5 Filter und einer HWD von 0,19 Th ausgestrahlt.

Bestrahlungsplan bei ① Seminomen ② Terato-Carcinomen:
1 Orthovolt: 180/200 KV, 15mA

Bestrahlungs- gegend	Felder	Feldgröße cm	Filter	HWD cm	Fokus- Haut- abstand cm	Dosis ①	Dosis ②
Leisten	1 Feld der Leisten- gegend	10×15 cm	0,5 mm Cu	1,0- 1,1mm Cu	40- 50cm	3000 R o D	4000 R o D
iliakale Ly-Knoten	1 Feld re oder li unteres Abdomen 1 Feld re oder li Oberes Abdomen Abdominalfeld evtl Sieb	8×15 8×15	0,5 mm Cu	1,0- 1,1mm Cu	40- 50cm	3000 RHD	4000 RHD
paraortale Ly-Knoten	2 Gegenfelder oder 2 Rückenfelder + 1 Abdominalfeld 1 Abdominalfeld, meist Sieb 1 re Rückenfeld $+60^\circ$ 1 re Rückenfeld $+60^\circ$	17×10 6×24 3×15	0,5 mm Cu	1,0 mm Cu	40- 50cm	3000 RHD	4000 RHD
supraclaviculäre Grube		6×5 8×10	0,5 mm Cu	1,9- 2,1mm Cu	40- 50cm	3000 R o D	4000 R o D
Mediast.	1 oberes Rückenfeld re 2 " " " li	3×6	0,5 mm Cu	1,0- 1,1mm Cu	40- 50cm	2000 RHD	2000 RHD
	3 unteres " " " li	3×15					
	4 " " " re	4×15					
	5 oberes Sternumfeld	4×15					
	5 unteres " " " "	4×6					
Thorax- abschnitts- bestrahlung	1 ventrales Feld re o li 1 dorsales Feld re o li	24×20	0,5 mm Cu	1,0- 1,1mm Cu	100 cm	1000- 2000 RHD	1000- 2000 RHD

Abb. 23: Bestrahlungsplan für Seminome und Terato-Carcinome bei Orthovolt-Therapie.

Radiotherapie mit Co_{60} -Gammatron (Telegamma-Bestrahlung)

Im Jahre 1968 nahmen wir bei der Telegamma-Bestrahlung Stehfeldbestrahlungen für die iliakalen und paraaortalen Lymphknotenregionen vor, auch das Mediastinum und die supraclaviculären Lymphknoten wurden über Stehfelder bestrahlt. Die Bestrahlung oberflächlicher Lymphknotenmetastasen sowie Hautmetastasen erfolgte mit schnellen Elektronen.

Bei Einführung der Pendelbestrahlung für die paraaortalen Lymphknotenmetastasen wird auf die Stehfeldbestrahlung für diese Regionen verzichtet. Zur Bestrahlung der iliakalen Lymphknotenregionen bei der Stehfeldtherapie wurden die Lymphknoten der rechten und linken Seite über zwei Felder, ein dorsales und ein ventrales Unterbauchfeld mit einer Gesamtdosis bei Seminomen von mindestens 3 000 R HD, bei Teratocarcinomen möglichst über 4 000 R HD vorgenommen. Die paraaortalen Lymphknotenstationen wurden mit Telekobaltstehfeldern im Bereich der LWS von der der Tumorlokalisation entgegengesetzten Seite des Abdomens sowie vom Abdomen her von einem Feld ebenfalls mit mindestens 4 000 R HD bzw. möglichst über 4 000 R HD bestrahlt. Das ventrale dorsale Feld wurde meist unter Siebbedingungen appliziert. Die Feldgröße für die iliakale sowie die paraaortale Lymphknotenbestrahlung betrug meist 7 x 15 bzw. 8 x 12 cm.

Bestrahlungsplan bei Seminomen und Teratocarcinomen:

2. Co_{60} Gammatron:

Carcinomen:

Bestrahlungsgegend	Felder	Feldgröße cm	Fokus-Abstand cm	Dosis ①	Dosis ②
iliacale Ly.-Knoten	1 dorsales (platt) 2 ventrales	8 x 15	60 cm	1000 R / Woche bis 4000 RHD	1000 R / Woche über 4000 RHD
paraortal Ly.-Knoten	2 laterale Telekobalt Pendelbestrahlung		60 cm	1000 R / Woche bis 4000 RHD in 4-5 Wochen	1000 R / Woche über 4000 RHD in 5-6 Wochen
Mediast	1-4 dorsale Rückenfelder 1-2 Sternumfelder	3 x 6 bis 3 x 15	60 cm	1000 R / Woche bis 2000 RHD	1000 R / Woche über 2000 RHD

3. Betatron

15-18 MeV

Leisten Ly.-Knoten	Vornebel		bis 5500 R _{0D}	über 5500 R _{0D}
Haut-Met u andere Oberfl Ly.-Knoten Met	..		bis 5500 R _{0D}	über 5500 R _{0D}
Supraclaviculäre Grube			bis 5500 R _{0D}	über 5500 R _{0D}

Abb. 24: Bestrahlungsplan für Seminome und Teratocarcinome für das Co_{60} -Gammatron und das Betatron.

Das Mediastinum wird unter Kobalt-Gamma-Stehfeldbestrahlung ebenfalls über insgesamt 6 Einzelfelder bestrahlt, ein linkes unteres Sternalfeld, ein linkes oberes Sternalfeld von je 6×5 cm sowie ein rechtes Rückenfeld, ein linkes oberes Rückenfeld und ein rechtes oberes Rückenfeld von je 6×5 cm.

Die Leisten und die Supraclavikulargrube werden bei Lymphknotenmetastasierung in diesem Gebiet mit dem Betatron unter Halbtiefetherapiebedingungen bei 17 MeV oder 18 MeV und Filter 9 bei einer Feldgröße von 6×10 cm bis zu 5 500 R Oberflächendosis bestrahlt.

Biaxiale Telekobalt-Pendelbestrahlung der paraaortalen Lymphknoten
Seit der Einführung der biaxialen Telekobalt-Pendelbestrahlung der paraaortalen Lymphknoten (RÜDEL, RINGLEB und BARTH 1969) werden bei der "prophylaktischen Bestrahlung" die iliakalen Lymphknotenregionen über ein abdominales sowie ein glutäales Stehfeld mit den entsprechenden Dosen für das Seminom mit mindestens 3 000 R HD und das Terato-Carcinom mit mindestens 4 000 R HD, bezogen auf die 70 % Isodose, bestrahlt.

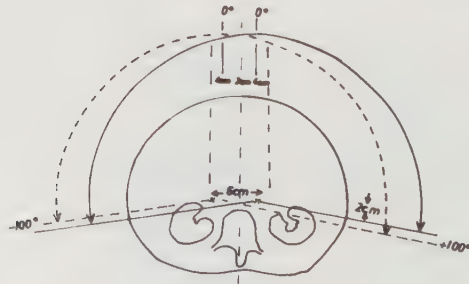


Abb. Schematische Darstellung des Bestrahlungsverfahrens.
Die Lage von Wirbeltörper und Nieren im Körperquerschnitt
entsprechenden Angaben aus dem Atlas von Eycleshymer -
Schoemaker (nach Rödel u. Ringleb 1963)

Abb. 25: Biaxiale Pendelung, schematische Darstellung
(nach RÜDEL, RINGLEB und BARTH).

Die Leistenlymphknoten, die supraclavikulären Lymphknoten sowie das Mediastinum werden ebenfalls, wie oben beschrieben, unter Telekobalt-Stehfeldbedingungen weiterhin bestrahlt. Bei der früher durchgeführten Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten unter Telekobalt-Tiefentherapiebedingungen über je ein (+ - 60°) dorsales Feld mit Keilfilter und ein ventrales Stehfeld mit einer Herddosis bei Seminomen von mindestens 3 000 R, bei Terato-Carcinomen von mindestens 4 000 R liegt das Rückenmark in der 80 % - Isodose. Dabei liegen die paraaortalen Lymphknoten auf der 50-60 %-Isodose, die medialen Anteile der Nieren auf gleicher Isodosenhöhe. Das bedeutet, daß die Nieren bei üblicher Stehfeldbestrahlung bei einer Herddosis der paraaortalen Lymphknoten von mindestens 3 000 - 4 000 R HD innerhalb von sechs Wochen eine ausgesprochen nierenschädigende Dosis erhielten.

RÜDEL, RINGLEB und BARTH geben die Toleranzdosis der Niere mit 1 700 R an, die bei der herkömmlichen Stehfeldbestrahlung oft überschritten wird (siehe auch III, 5 B).

ENNUYER (1966) gibt die Toleranzdosis der Niere mit 2 000 R HD an. Er hält es für wichtig, die Applikation der entsprechenden Herddosis auf einen etwas größeren Zeitraum zu verteilen, evtl. zwei Bestrahlungsserien aufeinander folgen zu lassen.

Aus diesem Grund wird das von RÜDEL, RINGLEB und BARTH (1969) angegebene biaxiale Telekobalt-Pendelverfahren zur Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten in unserer Klinik durchgeführt. Sie ist technisch einfach und führt zu einer günstigeren Isodosenverteilung als die von FRIEDMAN und DI RIENZO (1963) angegebenen Telekobalt-Pendelbestrahlung. Die Methode besteht darin, daß sich die Strahlenquelle um zwei Achsen, die in einem Abstand von 6 cm zueinander liegen, bewegen. Sie pendeln jeweils um einen Winkel von + 100° und - 100°. Die Herdfeldgröße beträgt 4 x 16 cm. Die 70 % - Isodose hat eine Breite von 11 - 13 cm, eine anterior-posteriore Ausdehnung von 5,5 - 6,5 cm und verläuft etwas dorsal der Wirbelkörpervorderkanten. Die 50 % - Isodose ist 16-17 cm breit und 9 - 10 cm dick und geht durch das vordere Drittel des Wirbelkörpers und bei ungünstigster Lage der Nierenvorderflächen (2 cm ventral der Wirbelkörpervorderkanten) durch deren ventralen Rand. Die 30 % - Isodose verläuft durch das Rückenmark und im ungünstigsten Fall durch die Nierenmitte, so daß wenigstens die Hälfte der

Nieren weniger als 30 % der Maximaldosis erhalten. Der Dünndarmbereich liegt zwischen den 40 % - und 70 % - Isodosen.

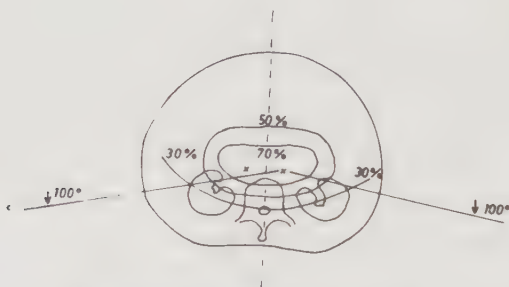


Abb. Isodosenverlauf bei biaxialer Pendelung um $\pm 100^\circ$
Achslage: 2 cm ventral der Wirbelkörper-Vorderkante,
je 3 cm aus der Mitte. Herdfeldbreite 4 cm. Patienten-
maße: ap-Durchmesser 23 cm. bilateraler Durch-
messer 30 cm. (nach RÖDEL u. RINGLEB 1969)

Abb. 26: Darstellung des Isodosenverlaufs bei biaxialer Pendelung (nach RÖDEL, RINGLEB und BARTH).

Zwei Zielaufnahmen dienen der Festlegung der Pendelachsen sowie der Hautfelder.

Die Feldgröße beträgt 4 x 16 cm, damit wird die Lymphknotenkette von BWK 12 - LWK 4 ausgestrahlt.

Nach RÖDEL, RINGLEB und BARTH (1969) entspricht die 30 % -Isodose der Niere mit 1 700 R praktisch 4 000 R in der 70 % -Isodose, d.h. wenn die paraaortalen Lymphknoten, die in der 70 % -Isodose zu liegen kommen, 4 000 R HD erhalten, die Nieren nicht über die Toleranzdosis von 1 700 R betastet werden. RÖDEL et al. berichten über bereits 30 Patienten, die mit gutem Erfolg mit 4 000 R HD an den paraaortalen Lymphknoten bestrahlt wurden. Da für die Metastasen der Terato-Carcinome ebenfalls nicht mehr als 4 000 R HD an den paraaortalen Lymphknoten notwendig sind, ist die biaxiale Telekobalt-Pendelbestrahlung hierbei eine optimale Radiotherapie.

Komplikationen, bedingt durch radiotherapeutische Behandlung, wurden bei uns nicht beobachtet. Blutbildkontrollen, Urinkontrollen

Kontrolle der harnpflichtigen Substanzen sowie Beobachtung des subjektiven Befindens des Patienten gehören zu den selbstverständlichen Maßnahmen.

Genetische Belastung

Die genetische Belastung des Resthodens ist trotz Bleiabdeckung groß, die Dosis beträgt nach BARTH und RINGLEB (1966) am Resthoden bei Bestrahlung der iliakalen Lymphknotenmetastasen bis zu 10 % der Herddosis. Sollte bei entsprechender Metastasierung eine Bestrahlung der Leisten notwendig sein, so ist die Anwendung des Betatrons auch wegen der geringeren genetischen Belastung des Resthodens von Bedeutung (J.BECKER et al. 1959).

Ergebnisse der Strahlentherapie

Da Hodenmalignome relativ selten sind, ist es schwierig, größeres Zahlenmaterial zusammenzustellen. Die 72 aus der Gießener Universitätsklinik zusammengestellten Hodenmalignome sind eine Patientenzusammenstellung vom Jahre 1952 bis August 1969, entsprechend 17 Jahren, außerdem sind zwei Patienten aus dem Krankengut der Erlanger-Universitätsklinik mit erfaßt, also insgesamt 74 Patienten. Für die 2-Jahres- bzw. 5-Jahresüberlebenszeiten die Patienten der letzten 2 bzw. 5 Jahre nicht berücksichtigt werden konnten, standen nur kleine Patientengruppen für Überlebenszeiten zur Verfügung. Die meisten Veröffentlichungen, die über eigene Fälle berichten, überblicken zwischen 40 und 100 Patienten. Lediglich Zusammenstellungen mehrerer Kliniken, wie EKMAN und LARSSON (1964), das gesamte Schwedische Krankengut von 1921 - 1960 veröffentlichten und EICHHORN et al. (1966) über das Krankengut der DDR seit 1953 berichten, nennen größere Patientenzahlen. Aus diesen Gründen sind keine statistischen Überlegungen über die beschriebenen Hodenmalignome angestellt worden. Trotzdem wurden die prozentualen Verteilungen der Überlebenszeiten für jedes Jahr bis zur 5-Jahresüberlebenszeit berechnet und mit den Angaben aus dem Schrifttum verglichen. Wichtig erscheint vor allem bei der Feststellung der Überlebenszeiten die verschiedenen Tumorguppen (Seminome und Terato-Carcinome) streng zu trennen,

auch die Überlebenszeiten der Tumoren mit und ohne Metastasen bei Therapiebeginn getrennt anzugeben.

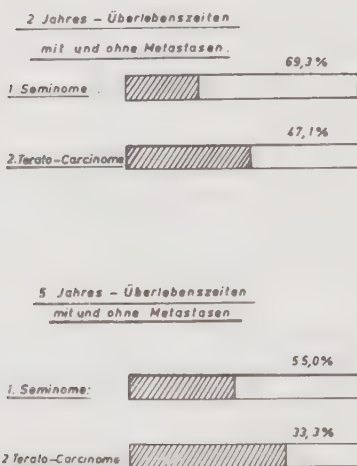


Abb. 27: Graphische Darstellung der 2-Jahres- und 5-Jahresüberlebenszeiten in Prozenten.
Absolute Fallzahlen siehe Abb. 28 und 29!
(Schraffiertes Feld: Verstorbene Patienten
weißes Feld : Überlebende Patienten).

Therapieergebnisse bei Seminom-Patienten

Übereinstimmend mit den aus (siehe Abbildung) der Literatur durchschnittlich angegebenen Überlebenszeiten fanden wir bei unseren Seminompatienten ohne Metastasennachweis für die 2- und 5-Jahresheilung 100 % Überlebenszeiten. Obwohl bei 4 von 18 Patienten mit Seminomen später Metastasen auftraten, verstarb nur ein Patient, die anderen drei konnten durch die Strahlentherapie und medikamentöse Therapie gerettet werden.

Die Prognose für Seminompatienten, die bei Therapiebeginn keine Metastasen aufweisen, ist ausgezeichnet. Nach Ablatio testis und Nachbestrahlung können solche Seminompatienten praktisch als geheilt betrachtet werden.

Bei Seminompatienten mit nachweisbaren Metastasen bei Therapiebeginn ist die Lebenserwartung weit über 50 % herabgesetzt. Nach 6 Monaten waren schon 9 von 18 Patienten (50 %) verstorben. Bei intensiver strahlentherapeutischer und medikamentöser Behandlung lebten nach zwei Jahren von insgesamt 15 Patienten noch 6 (40 %). Nach 5 Jahren lebten von insgesamt 12 Patienten noch 3 (25 %).

Überlebenszahlen nach Strahlentherapie des Seminoms mit Metastasen bei Therapiebeginn

Nachbeobach- tungszeit	Fälle gesamt	jetzt noch lebend	tot	Verhältnis lebend/gesamt	%
6 Monate	18	9	9	9/18	50 %
1 Jahr	18	9	9	9/18	50 %
2 Jahre	15	6	9	6/15	40 %
3 Jahre	15	6	9	6/15	40 %
4 Jahre	14	6	8	6/14	42,9 %
5 Jahre	12	3	9	3/12	25 %
6 Jahre	10	3	7	3/10	30 %

Überlebenszahlen nach Strahlentherapie des Seminoms ohne Metastasen bei Therapiebeginn

Nachbeobach- tungszeit	Fälle gesamt	jetzt noch lebend	tot	Verhältnis lebend/gesamt	%
6 Monate	18	17	1	17/18	94,4 %
1 Jahr	15	15	1	15/16	93,8 %
2 Jahre	11	11	0	11/11	100 %
3 Jahre	10	10	0	10/10	100 %
4 Jahre	9	9	0	9/9	100 %
5 Jahre	8	8	0	8/8	100 %
6 Jahre	8	8	0	8/8	100 %
Gesamt - Überlebenszeit der Seminome					
2 Jahre	26	18	8	18/26	69,2 %
5 Jahre	20	11	9	11/20	55 %

Abb. 28: Überlebenszeit der Seminom-Patienten bei 1/2 - 6 Jahren Beobachtungszeit mit und ohne Metastasen bei Therapiebeginn.

Durch die langsamer ablaufende Metastasenaussaat, das langsamere Metastasenweiterwachstum und durch gute radiologisch-therapeutische Möglichkeiten gelingt es öfter, trotz ausgedehnter Metastasierung, die Patienten bis zu 5 Jahren

und länger nach Diagnosestellung mit einem metastasierenden Seminom am Leben zu erhalten. Für das metastasierende Seminom kann die 2-Jahresüberlebenszeit nicht mit der absoluten Überlebenszeit gleichgesetzt werden. Gute Therapie-Möglichkeiten bei später auftretenden Metastasen sowie langsames Wachstum von schon bereits vorhandenen Metastasen lassen erst nach 5 Jahren Überlebenszeit bei metastasierenden Seminomen an eine Dauerheilung denken, Das Gesamt-5-Jahresheilungsergebnis bei Seminomen beträgt 55 %.

Therapie-Ergebnisse bei Terato-Carcinom-Patienten

Die Prognose ist für einen Patienten mit der Diagnose Terato-Carcinom absolut schlechter im Vergleich zum Seminompatienten. 11 Patienten aus unserem Krankengut hatten bei Therapiebeginn keine nachweisbaren Metastasen. Nach 6 Monaten waren von diesen 11 Patienten nur noch 6 am Leben (54,5 %).

Die verstorbenen Patienten sind alle innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung zu Tode gekommen. Spätmetastasierung wird kaum beobachtet; Patienten mit einem Terato-Carcinom, die 2 Jahre nach Diagnosestellung noch leben und keine Metastasen aufweisen, können praktisch als geheilt gelten. Hier kann ebenso wie bei den Seminomen ohne Metastasen die 2-Jahresheilung als Dauerheilung aufgefaßt werden.

Überlebenszeiten nach Strahlentherapie des Terato-
carcinoms mit Metastasen bei Therapiebeginn (12 Fälle) = 54,5 %

Nachbeobach- tungszeit	Fälle insgesamt	heilt nach beobacht.	tot	Verhältnis lebend./gesamt	%
6 Monate	12	4	8	4/12	33,3 %
1 Jahr	11	4	7	4/11	36,3 %
2 Jahre	8	3	5	3/8	37,5 %
3 Jahre	5	2	3	2/5	(40 %) %
4 Jahre	4	1	3	1/4	(25 %) %
5 Jahre	2	0	2	0/2	—
6 Jahre	—	—	—	—	—

Überlebenszeiten nach Strahlentherapie des Terato-Carcinoms
ohne Metastasen bei Therapiebeginn (11 Fälle)

(inklusive 2 Pseudoseminome) 1 Patient verzogen, deshalb
nicht in dieser Tabelle

Nachbeobach- tungszeit	Fälle insgesamt	heilt nach beobacht.	tot	Verhältnis lebend./gesamt	%
6 Monate	11	6	5	6/11	54,5 %
1 Jahr	11	6	5	6/11	54,5 %
2 Jahre	9	5	4	5/9	55,5 %
3 Jahre	5	2	3	2/5	(40 %) %
4 Jahre	5	2	3	2/5	(40 %) %
5 Jahre	4	2	2	2/4	(50 %) %
Gesamt-Überlebenszeit der Terato-Carcin.					
2 Jahre	17	8	9	8/17	47,1 %
5 Jahre	6	2	4	2/6	33,3 %

Abb. 29: Überlebenszeiten der Terato-Carcinom-Patienten
bei 1/2 bis 5 Jahren Beobachtungszeit
mit und ohne Metastasen bei Therapie-
beginn.

Bei Patienten mit einem Terato-Carcinom und nachgewiesenen
Metastasen bei Therapiebeginn ist die Prognose infaust.
Nach 6 Monaten lebten von insgesamt 12 Patienten nur noch
4 (33,3 %). Nach 2 Jahren und 4 Jahren ist diese Zahl im
Verhältnis gleich geblieben. Man kann auch hier ziemlich
sicher annehmen, daß die Patienten, die nach 2 Jahren noch
leben, als geheilt betrachtet werden können.

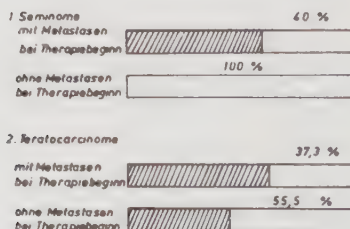
Zusammenfassend ist festzustellen, daß die 2-Jahresüberlebens-
zeit für nicht metastasierende Seminome, für nicht metasta-
sierende Terato-Carcinome und Terato-Carcinome mit Metasta-
sen praktisch als Dauerheilungszeit zu betrachten ist.

Gediglich die bei Therapiebeginn schon metastasierenden
Seminome machen längere Beobachtungen wegen des entsprechenden

biologischen Verhaltens der Seminome notwendig. Hier gilt erst die 5-Jahresüberlebenszeit als Dauerheilung. Zur Wirkung der Strahlentherapie auf die Hodenmalignom-metastasen ist die allseits bekannte Tatsache feststellbar, daß die Metastasen der echten Seminome gut auf die Strahlentherapie ansprechen, sie verschwinden bei vielen Patienten völlig.

Durch die Strahlentherapie haben wir bei 5 Seminompatienten mit nachgewiesenen Metastasen Dauerheilung erzielt. Bei Terato-Carcinomen und Pseudo-Seminomen tritt möglicherweise eine Wachstumschemmung durch die Radiatio auf, einen Rückgang von Metastasen bei Terato-Carcinomen durch die Strahlentherapie allein fand in keinem Falle statt, auch keine Dauerheilung.

2-Jahres - Überlebenszeiten :



5 - Jahres - Überlebenszeiten

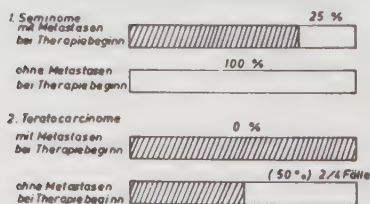


Abb. 30: Graphische Darstellung der 2-Jahres- und 5-Jahresüberlebenszeiten von Seminomen und Terato-Carcinomen mit und ohne Metastasen bei Therapiebeginn
(Schraffiertes Feld: Verstorbene Patienten
weißes Feld : Überlebende Patienten).

3. Zusätzliche zytostatische Therapie und ihre Ergebnisse

Postoperativ wird nach der Orchiektomie bei Hodenmalignomen in der Gießener Universitätsklinik 5 Tage lang je 200 mg Endoxan^(R), insgesamt 1,0 g intravenös verabreicht, um eine mögliche operativ bedingte Metastasenaussaat zu verhindern (ROTHAUGE 1968). An der Gießener Universitätsklinik ist die Weiterbehandlung mit Zytostatika abhängig von der histologischen Diagnose des Hodentumors, der Metastasierung und dem Allgemeinzustand des Patienten. Seminome ohne Metastasen erhalten postoperativ kein Endoxan^(R). In jedem Fall hat die Radiotherapie bei allen Hodenmalignomen den Vorrang in der Behandlung nach der Orchiektomie.

So wie DU MESNIL DE ROCHEMONT (1958) eine Unterlassung der postoperativen Radiotherapie bei Hodentumoren als Kunstfehler bezeichnet, sind wir der Meinung, in jedem Fall nach komplikationsloser postoperativer Phase von meist 14 Tagen bis 3 Wochen sofort die typische Nachbestrahlung anzuschließen. Eine Behandlung mit Zytostatika gleichzeitig zur Radiotherapie wird abgelehnt. Gleichzeitige zytostatische Therapie senkt die Strahlentoleranzgrenze der normalen Tumorumgebung und führt dazu, daß lokale Strahlendosis bei der kombinierten Behandlung eingespart werden muß (RAUSCH 1962, BARTH und RINGLEB 1966, RINGLEB 1967, 1968, 1969).

Nach RINGLEB (1967) ist "radiologisch-zytostatische Syncarcinolyse bisher nur möglich im Rahmen einer Syncytostase", weil nicht nur das entartete Tumor- bzw. Metastasengewebe, sondern auch das normale Gewebe kombiniert beeinträchtigt wird. BARTH und RINGLEB (1966) fordern, daß die Einsatzmöglichkeiten der Zytostatika sich nach dem Grad der Verträglichkeit der Strahlenbehandlung richten. Bei der ausgedehnten Radiotherapie der retroperitonealen Lymphknotenstationen bei Hodentumoren sind bei kombinierter radiologisch-zytostatischer Therapie außer hämatologischen Komplikationen, Enterokolitiden, Cystopyelonephritiden auch massive Gonadenschädigungen des restlich verbliebenen Hodens zu fürchten. RINGLEB (1967) wies experimentell nach, daß die kombinierte Anwendung

von lokaler Röntgenbestrahlung und Medikation von verschiedenen Zytostatika zu positiven Kumulationseffekten bezüglich der Reduktion des Hodengewichtes erwachsener Mäusemännchen führt, wobei die Reduktion des Hodengewichtes als objektives Maß für die Strahlenschädigung des Hodens betrachtet werden kann. Deshalb wird in der Universitäts-Röntgenklinik Gießen auf die Medikation von Zytostatika bei Hodentumoren während einer Bestrahlungsserie verzichtet.

Endoxanbehandlung bei Hodenmalignomen vor, nach bzw. zwischen Bestrahlungsserien

Bei unseren 74 Patienten mit malignen Hodentumoren setzten wir Endoxan^(R) bei insgesamt 16 Patienten ein. Drei Patienten mit Seminomerkrankung ohne Metastasen und vier Patienten mit metastasierendem Seminom erhielten Endoxan^(R). Außerdem wurden ein Pseudoseminompatient mit ausgedehnten Metastasen und drei Patienten mit Terato-Carcinomen mit Metastasen mit Endoxan^(R) behandelt. Zwei Patienten mit Chorionepitheliomen mit massiver Metastasierung, zwei Patienten mit Retothelsarkomen mit Metastasen und ein Patient mit im Mediastinum gelegenen ektopischem Pseudoseminom erhielten Endoxan^(R). Die Dosierung erfolgte nach den von dem Hersteller empfohlenen Dosen. Die Dosis pro die beträgt 200 mg Endoxan^(R) i.v. oder 150 mg oral, immer vor, nach oder zwischen Bestrahlungsserien.

Gesamtzahl der mit Endoxan^(R) behandelten Patienten: 16

Zahl der Patienten:	Diagnose	Ohne Metastasen	Mit Metastasen
7	Seminome	3	4
3	Terato-Ca.	-	3
1	Pseudo-Seminom	-	1
2	Chorionepitheliome	-	2
2	Retothelsarkome	-	2
1	Pseudo-Seminom des Mediastinums	-	1

Von diesen 16 Patienten erhielten 4 Patienten sofort im Anschluß an die Orchiektomie 1,0 bzw. 2,0 Endoxan^(R) i.v. als Stoßtherapie. GERHARTZ (1964), KÖHLER (1966), STALAND (1966), SWOBODA (1966) berichten über günstige Ergebnisse mit Endoxan^(R) bei der Therapie der malignen Hodentumoren. Sie berichten über subjektive Besserungen und Lebensverlängerungen. Eindeutige medikamentös bedingte Heilungen sind schwer nachweisbar, da meist die Therapie der Metastasen zuerst radiologisch und im Gefolge der Radiotherapie medikamentös gehandhabt wird. Zwei unserer Patienten erhielten neben Endoxan^(R) noch Östrogene, über deren Wirkungen in einem folgenden Kapitel berichtet wird. Von den drei Seminompatienten ohne Metastasen ist ein Patient seit 6 1/2 Jahren am Leben. Er hatte keine Metastasen bei Diagnosestellung, insgesamt erhielt er nach der Bestrahlung 8,0 g Endoxan^(R). Ein anderer Patient verstarb interkurrent nach 4 1/2 Jahren nach Diagnosestellung an einer aleukämischen Form der Promyelocytenleukose. Bei ihm waren bei Diagnosestellung wie auch im späteren Verlauf keine Metastasen nachweisbar. Es bestand jedoch ein hochgradiger Verdacht auf Metastasierung auf Grund laborchemischer Veränderungen und Gynäkomastie. Er hatte eine Gesamtdosis von 61,0 g Endoxan^(R) innerhalb von 2 Jahren erhalten. Die Endoxantherapie wurde wegen des Verdachts auf diagnostisch nicht erkennbare Metastasierung über diese lange Zeit fortgeführt. Bei auffallend konstanten Leukozytenzahlen zwischen 1 800 und 3 000 bzw. 4 000 Leukozyten während der Endoxan-Behandlungszeit traten plötzlich schwere septische Erscheinungen auf, Blutungsneigungen und ulceröse Angina im Sinne einer agranulocytären Leukose. Es wurde in der Medizinischen Universitäts-Klinik Gießen eine aleukämische Promyelocytenleukose diagnostiziert mit unreifen Stufen der Granulopoese im Knochenmark, vor allem Promyelocyten. Ob ein Zusammenhang zwischen der langen Endoxanbehandlung und dieser Promyelocytenleukose besteht, kann nicht ausgeschlossen werden.

Ähnliche Fälle sind nicht beschrieben. In zahlreichen experimentellen Arbeiten wird allerdings auf die alterierende Wirkung des Endoxan^(R) auf die Hämatopoese hingewiesen. R. SCHNEIDER (1965) konnte eine Linksverschiebung der granuloblastischen Reihe im Knochenmark mit Vorherrschen reifer und unreifer Myelocyten bei Albinoratten bei einer Gesamtdosis von 64,0 mg/kg Endoxan^(R) nachweisen; diese Myelocyten wiesen eine Polymorphie auf, die jedoch nach 9 Tagen nach Behandlungsende wieder verschwand. ROLL und MISSMAHL (1965) weisen auf die Notwendigkeit häufiger Blutbildkontrollen bei Patienten hin, die über längere Zeit täglich mit Endoxan^(R) behandelt werden, damit maligne Granulocytopenien sofort erkannt werden. GALLE (1965) berichtet über 24 Patienten die über mindestens zwei Jahre mit Endoxan^(R) behandelt wurden. Er untersuchte die Leberfunktionen, es waren keine schwerwiegenden pathologischen Leberveränderungen nachweisbar. Maligne Granulocytopenien konnte er nicht beobachten. ANDERS (1964) gab bei einem Hodenteratom vor der Orchiektomie Endoxan^(R). Er fand eine praeoperative Tumorverkleinerung, histologisch fand er ausgedehnte Nekrosen; ein Beweis, daß das Endoxan^(R) bei Hodenmalignomen zytotoxisch wirkt. Außer diesen beiden Patienten aus unserem Krankengut, von denen der eine noch lebt und der andere interkurrent verstarb, lebt der dritte Patient seit einem Jahr nach Diagnosestellung völlig gesund.

Von vier Patienten aus unserem Krankengut mit Seminometastasen erhielten zwei zusätzlich Östrogene; einer lebte noch 4 1/2 Jahre nach Diagnosestellung, der andere ist 2 Jahre und 10 Monate danach verstorben. Zwei erhielten Endoxan^(R), von diesen lebt einer nach 22 Jahren nach Diagnosestellung, der andere 1 Jahr nach Diagnosestellung. Der Pseudoseminompatient mit Metastasen verstarb zwei Jahre nach Diagnosestellung bei einer Gesamtdosis von 7,0 g Endoxan^(R).

Alle Patienten mit Seminometastasen erhielten durchschnittliche 6 - 8 g Endoxan^(R) nach abgeschlossener Radiotherapie.

Zwei Patienten mit Retothelsarkomen verstarben 1 Jahr und 3 Monate bzw. 1 Jahr und 6 Monate nach Diagnosestellung, der eine Patient hatte insgesamt 34,0 g Endoxan^(R) erhalten, der andere 13,5 g.

Die zwei Patienten mit Chorionepitheliomen, die mit Endoxan^(R) behandelt wurden, verstarben 1 Jahr und 3 Monate bzw. 4 Monate nach Diagnosestellung. Sie hatten 7,2 g bzw. 9,0 g Endoxan^(R) als Gesamtdosis erhalten.

Von den drei Terato-Carcinompatienten mit Metastasen waren zwei nach 7 Monaten verstorben, einer lebte noch zwei Monate nach Diagnosestellung. Die beiden verstorbenen Terato-Carcinompatienten hatten Gesamtdosen von 6,2 g bzw. 7,4 g Endoxan^(R) erhalten.

Insgesamt wurden in unserer Klinik 16 Patienten mit Endoxan^(R) behandelt, davon hatten vier Patienten sofort im Anschluß an die Orchiektomie 1,0 g bzw. 2,0 g Endoxan^(R) als Stoßtherapie erhalten. Von den restlichen zwölf hatten zehn Patienten zwischen 6,0 g und 13,0 g Endoxan^(R) erhalten, der Durchschnitt lag bei 8,5 g Gesamtdosis pro Patient. Es konnten subjektive Besserungen eindeutig beobachtet werden, vor allem, in Übereinstimmung mit anderen Autoren, eindeutige Minderung der teilweise schweren Schmerzattacken und damit Einsparung von Analgetika.

Eine durch die Endoxan^(R) Behandlung möglicherweise bewirkte Lebensverlängerung bzw. Wachstumshemmung oder sogar Reduzierung der Metastasengröße ist nicht sicher nachweisbar. Einmal, weil wir nur wenige Patienten zytostatisch behandelten, zum anderen, weil mehrere Patienten außer der zytostatischen Therapie auch Östrogene erhielten. Bei zwei metastasierenden Terato-Carcinomen, einem Pseudoseminom und einem Chorionepitheliom zeigten alleinige Gaben von Endoxan^(R) zwischen 6,2 und 7,4 g auf die Metastasierung keinerlei Wirkung, die Patienten verstarben alle innerhalb von 1 1/2 Jahren. Metastasen eines Retothelsarkoms des Hodens wurden mit 34,0 g Endoxan^(R) behandelt, es zeigte sich keinerlei Wirkung auf

die fortschreitende Metastasierung, er verstarb nach 1 Jahr und drei Monaten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nur größere, systematisch durchgeführte Behandlungsserien zeigen können, inwieweit Remissionen oder sogar Heilungen mit Hilfe des Endoxans^(R) bei Hodenmalignomen erzielbar sind. Da man bei der Therapie der Hodenmalignommetastasen in jedem Fall auf die Radiotherapie nicht verzichten wird, werden sich immer nur kombinierte Heilungseffekte ergeben. Es sollte in jedem Fall bei einem metastasierenden Hodenmalignom zusätzlich nach der Strahlentherapie eine zytostatische Therapie angeschlossen werden. Im Schrifttum wird Endoxan^(R) neben Vincalukoblastin, Methotrexat^(R), Actinomycin D^(R), Chlorambucil^(R) 6-Mercaptopurin als geeignet zur zytostatischen Behandlung metastasierender Hodenmalignome angegeben (LINKE 1962, GERHARTZ 1964, MACKENZIE 1966, ALKEN et al. 1968). GÖDDE und VAHLENSIECK (1968), ANSFIELD (1969) u.a. sahen gute Erfolge mit der "Triple-Drug-Intervall-Therapie."

Zusätzliche Therapie mit Östrogenen

1. Wirkung der Östrogene bei Malignomen

Die Therapie der Hodenmalignome als Tumoren hormonabhängiger Organe mit einem gegengeschlechtlichen Hormon bot sich nach den günstigen Therapieerfolgen des Prostata-Carcinoms an (HUGGINS 1941, CHWALLA 1951, DRUCKREY 1952, ROTHAUGE 1958, BROSIG 1960, DIRCHERL 1960, K.H.BAUER 1963).

Vor allem schien ein Versuch bei metastasierenden Seminomen und metastasierenden Terato-Carcinomen mit ihren schlechten Prognosen gerechtfertigt. Neben der Ablatio testis, der Radiotherapie und der zytostatischen Therapie werden in der Gießener Universitäts-Strahlenklinik bei metastasierenden Hodenmalignomen das synthetische Östrogen Aethinyl-Oestradiol, Progynon M^(R) *¹ als gegengeschlechtliches Hormon verabreicht.

Die Therapie mit männlichen und weiblichen Geschlechtshormonen sieht REINHARDT (1956) darin begründet, eine Hypophysenvorderlappen-Hemmung zu bewirken. Er sieht, wie viele andere Autoren, in der Blockierung der Gonadotropinausscheidung des Hypophysenvorderlappens eine Hemmung auf die proliferative Stimulierung der Hodentumoren. Auch BROSIG (1960) sieht in der Wirkung der Sexualhormone beiderlei Geschlechts eine Hemmung der Hodenfunktion. REINHARDT sieht in der von K.H.BAUER (1963) empfohlenen Hypophysektomie, Radiatio oder in der Hypophysen-Blockierung mit Paroxypropionphenon (Hypostat "Herbrand") *², die gleichen Wirkungsmechanismen. Er beobachtete einen Patienten, bei dem nach Frenantolgaben bei metastasierendem Hodenmalignom Metastasenrückgang und 3 Jahre Überlebenszeit feststellbar waren.

DE SHIVERS (1952) gibt als erster in der Literatur eine nachweisbare Metastasenrückbildung eines Seminoms durch Östrogenabgaben an. Er verabreichte tägliche Östrogenmengen (Diäthylstilböstrol) von 10 mg über 5 Tage, danach Reduzierung der Dosis auf 5 mg pro die. Ein deutlicher Metastasenrückgang auf Grund mehrerer i.v. Urogramme war deutlich nachweisbar.

¹ Progynon M^(R) - Fa. SCHERING, Berlin

² Hypostat "Herbrand" - Fa.Dr. HERBRAND, Gengenbach

Die vorher bestehende schwere Hydronephrose mit tumorbedingtem Harnaufstau war weitgehend zurückgegangen. Nach zwei Monaten hatte der Patient die Östrogenbehandlung eigenmächtig unterbrochen, die Metastasierung nahm weiter zu. Danach wurde eine Röntgenbestrahlung vorgenommen. Während der Zeit des Metastasenrückganges war bei dem Patienten keine andere Therapie angewandt worden.

TWOMBLY (1944) verabreichte Antigonadotropin-Seren bei Patienten mit Hodenmalignomen, die hohe Gonadotropinausscheidungen aufwiesen, unter dem Gesichtspunkt des Eingreifens in den Hormonfunktionshaushalt. Er sah keine Therapieerfolge. DE SHIVERS (1952) war der erste, der über eine erfolgreiche Hormontherapie eines Hodentumors berichtete. Er glaubte, daß der Mechanismus bei der Therapie der Hodenmalignom-Metastasen vergleichbar mit dem bei der Prostata-Carcinombehandlung sei.

BRAUN und LEGLER (1954) berichten über einen mißglückten Versuch einer Hormontherapie eines metastasierenden Seminoms bei einem über 70 Jahre alten Mann; er verstarb nach 3 Monaten, die therapeutische Hormondosis betrug 0,2 mg Progynon^(R) pro die über 14 Tage lang.

Nach DE SHIVERS (1952) waren BARTH und RINGLEB (1966) die ersten, die im deutschen Sprachgebiet über die Wirksamkeit der Behandlung von Hodenmalignomen mit Östrogenen berichteten. Sie haben in 2 Fällen bei massiven Lungen- und Lebermetastasen Rückbildung der Metastasen gesehen und nehmen bei beiden Patienten eine Dauerheilung an.

Wir sind der Ansicht, wie ROTHAUGE (1969) beim Prostata-Carcinom zeigen konnte, daß die günstige Wirkung der Östrogene bei Hodenmalignomen auf ihrer den Androgenspiegel senkenden Wirkung und der Bremsung der Gonadotropin-Partialfunktion der Hypophyse beruht.

DRUCKREY et al. (1952) diskutierte eine direkte zytostatische Wirkung der Östrogene auf die Tumorzelle. Er spricht von einer "Mitosegiftwirkung der Östrogene".

Aus diesem Grund wird etwas ausführlicher im folgenden auf die Problematik und Deutung der Östrogen-Wirkung beim Prostata-Carcinom eingegangen; es wird versucht, mögliche Zusammenhänge zwischen der Wirkung der Östrogene auf das metastasierende Prostata-Carcinom und der Wirkung auf die metastasierenden Hodenmalignome aufzuzeigen.

2. Antihormonelle Therapie bei geschlechtsabhängigen Tumoren

Während die Organkrebse fast ausnahmslos eine Zunahme der Krebsgefährdung mit zunehmendem Lebensalter aufweisen, findet sich bei Patienten mit malignen Hodentumoren ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr. Daß bei diesen Tumoren, die in der Zeit der stärksten Aktivität der Keimdrüsen und ihres zugehörigen Funktionskreises auftreten, Zusammenhänge in Form von Störungen dieses Funktionskreises bestehen müssen, wird seit langem vermutet (ZONDEK 1931, OBERNDORFER 1931, REINHARDT 1956, K.H.BAUER 1963, KARL 1968).

Es ergibt sich hierbei die Frage, ob ein Mangel oder ein Übermaß eines bestimmten Hormons für die Krebsentstehung in Zusammenhang gebracht werden kann. Zum anderen ist für die Therapie bei entsprechendem Krebsgeschehen wichtig, zu entscheiden, ob ein Hormonmangel durch medikamentöse Zufuhr dieses Hormons, durch Gegenhormongaben, oder durch Ausschaltung des Organs vermehrter Hormonproduktion durch Operation oder Radiatio geregelt werden soll.

K.H.BAUER (1963) schildert die bekannten Beobachtungen aus der Literatur, daß Eunuchen fast nie an einem Prostata-Carcinom erkranken, zum anderen, daß bei ovariectomierten Frauen selten Mamma-Carcinome bekannt werden. Weiterhin berichtet BAUER über Versuche mit Sexualhormonen, die zeigen, daß sie durch Anregung der Proliferation zur Krebsentstehung beitragen, aber keine unmittelbar krebserzeugende Wirkung besitzen "Hormone greifen in das Krebsgeschehen ein, aber nur bei Organen, die schon normalerweise hormonell gesteuert werden" (K.H.BAUER 1963).

Durch Änderung des hormonellen Milieus ist eine entscheidende Hemmung des Carcinomwachstums hormonabhängiger Organe möglich. Die Änderung muß durch eine antihormonelle Therapie erfolgen. Am Beispiel des Prostata-Carcinoms sind diese Erkenntnisse leicht zu demonstrieren. HUGGINS und Mitarb. gebührt das Verdienst, 1941 als erste beim Prostata-Carcinom die Anwesenheit von Androgenen als notwendig für die Prostata-Sekretion erkannt zu haben. Außerdem konnten sie nachweisen, daß die Anwesenheit der Androgene notwendig für das Wachstum des Prostata-Carcinoms ist; das Wachstum ist abhängig vom Androgen-Blutspiegel. Ein niedriger Androgenspiegel bewirkt eine geringe Proliferation der Prostata-Carcinomzellen, hohe Spiegel einen starken Proliferationsreiz. Zudem bewirken Östrogene beim Prostata-Carcinom eine Wachstumshemmung.

DRUCKREY und Mitarb. fanden, daß Diäthylstilböstrol, ein synthetischer, chemisch völlig anders aussehender Stoff mit östrogener Wirkung, ebenfalls eine gleich gute Wachstumshemmung auf das Prostata-Carcinom hervorrief, wobei die Wachstumshemmung abhängig von der Dosis war. Die antihormonelle Therapie des Prostata-Carcinoms wurde von HUGGINS und Mitarb. (1941) ergänzt durch die beidseitige Orchiektomie. Im Gefolge hiervon wurden in zahlreichen Arbeiten diese günstigen Ergebnisse der kombinierten antihormonellen Therapie bestätigt, sie wird heute allgemein durchgeführt (ALKEN 1968).

Über die mitosehemmende Wirkung der östrogenen Stoffe auf das Prostata-Carcinom gibt es noch keine einheitliche Meinung. KARLSON (1961) nennt drei Vorstellungen über die Wirkungsweise der Hormone, ohne besonders die spezielle Wirkung der Östrogen auf das Prostata-Carcinom zu untersuchen:

- 1) die Hormone wirken durch Hemmung oder Aktivierung bestimmte intrazellulärer Enzymsysteme,
- 2) die Hormone greifen Zellstrukturen an im Sinne von Veränderungen der Permeabilität der Zellmembran oder sie greifen intrazellulär gelegene Strukturen an, z.B. Mitochondrien,
- 3) die Hormone wirken auf bestimmte Gene, die sich auf die Ribonucleinsäuresynthese und Proteinbiosynthese auswirkt.

Die dritte Arbeitshypothese scheint KARLSON auf Grund eigener Beobachtungen am wahrscheinlichsten. Er konnte bei der Wirkung des Östrogens auf den Uterus beobachten, daß eine der ersten Wirkungen die Bildung von Nukleinsäure und Protein ausmacht; wäre diese Theorie auf die Ergebnisse der antihormonellen Therapie übertragbar, müßte man folgern, daß die applizierten Hormone direkt an den Genen der Tumorzelle durch Hemmung der Ribonukleinsäuresynthese wirken und damit die Enzymprotein-synthetisierung und das damit verbundene Tumorstadium ver-hindern.

Nach HOHLWEG und Mitarb. (1960) bewirken die applizierten Östrogene hauptsächlich eine Hemmung der gonadotropen Partialfunktion der Hypophyse. Die direkte Wirkung auf die Tumorzelle im Sinne einer Zytostase erscheint ihnen fraglich.

ROTHAUGE und Mitarb. konnten 1963 eine Hemmung der gonadotropen Partialfunktion der Hypophyse durch phosphoryliertes Diäthylstilböstrol beim Prostata-Carcinom nachweisen. Um eine Wachstums-hemmung des Prostata-Carcinoms zu erreichen, sind zwei For-derungen zu stellen:

- 1) Weitgehende Ausschaltung der Androgenproduktion,
- 2) Hemmung der gonadotropen Partialfunktion der Hypophyse.

Durch Medikation von gegengeschlechtlichen Hormonen kommt es zur Bremsung der gonadotropen Partialfunktion der Hypophyse und damit zum Erliegen der Androgenproduktion der Leydig-Zellen des Hodens. Diese Wirkung hält jedoch nur eine bestimmte Zeit an, dann kommt es wieder zur Androgenbildung; eine beidseitige Orchiektomie muß zur Androgenspiegelsenkung vorgenommen werden. Nach einigen Jahren kommt es zum Zusammenbruch dieses Mechanis-mus, das Prostata-Carcinom wächst ohne jede Beeinflußbarkeit bis zum Tode des Patienten.

ROTHAUGE und Mitarb. (1963) konnten nachweisen, daß der Zusammenbruch der antihormonellen Behandlung möglicherweise durch eine Erschöpfung der blockierenden Wirkung auf die gonadotrope Partialfunktion der Hypophyse mitbedingt ist. Sie fordern deshalb die Hypophysenausschaltung durch Radiohypophysektomie und damit verbunden eine vollständige Hemmung der Gonadotropin-bildung mit Herabsetzung der körpereigenen Androgenbildung.

K.H.BAUER (1963) hält es für notwendig, auch bei anderen hormonabhängigen Tumoren die stimulierende Wirkung der Hypophyse durch Radiohypophysektomie auszuschalten.

Die lebensverlängernde, metastasenrückbildende Wirkung der Östrogene bei Hodenmalignomen ist durch ähnliche Wirkungsmechanismen wie beim Prostata-Carcinom denkbar. Die experimentelle Beweisführung, die HUGGINS (1941) für das Prostata-Carcinom begründete, steht jedoch für die Wirkung auf die Hodenmalignome aus.

BROSIG und KOLLWITZ (1960) deuteten den von SHIVERS und AXILROD (1952) berichteten Therapieerfolg von Östrogenen auf ein metastasierendes Hodenmalignom als eine mögliche Wirkung der Östrogene auf die Hodenmalignometastasen in einer Hemmung der Hodenfunktion. WINKLER (1962) sieht den Wirkungsmechanismus der Östrogene auf die Hodenmalignome so, wie sie HOHLWEG (1960) und ROTHAUGE (1969) beim Prostata-Carcinom beobachteten. Die Wirkung der Östrogene beim Prostata-Carcinom bestehen in einer Hemmung der Hodenfunktion auf dem Weg über die Hypophyse.

Die Wirkung der Östrogene bei einem Hodenmalignom führt sicherlich zu einer ausschaltung der Androgenproduktion, einer Hemmung der gonadotropen Partialfunktion der Hypophyse und damit zur Wachstumsverlangsamung oder Wachstumshemmung des Hodentumors. Voraussetzung scheint eine Hormonabhängigkeit des Tumors zu sein, die Kriterien für die Aussage einer solchen Abhängigkeit waren aus unserem Material nicht zu erarbeiten.

3) Nebenwirkungen der Östrogentherapie

Die Nebenwirkungen der Östrogengaben beim Mann sind seit den ersten Behandlungsversuchen von HUGGINS (1941) eingehend untersucht worden. Verschwinden der Spermatogenese, Hodendegeneration (Fibrosierungen) sowie Hypophysenveränderungen bestimmen die Folgen der direkten Hormonwirkung. Insgesamt kommt es zu einer Verweiblichung mit Ausbildung einer männlichen Brustdrüse (Gynäkomastie), Minderung der Libido, Fettansammlung an den Hüften sowie schweren psychischen Veränderungen, die sich vor allem auch im Bereich der vita sexualis auswirken und bis zur Impotenz und Infertilität führen. Dabei

kann als gesichert gelten, daß die Wirkung der Östrogene auf einer Hemmung der Bildung gonadotroper Hormone im Hypophysenvorderlappen beruht und damit gleichzeitig der Androgenspiegel gesenkt wird (DIRSCHERL 1960, K.H.BAUER 1963). Es ist bekannt, daß Östrogene eine Cholestase und somit einen schweren Ikterus verursachen können. K.H.BAUER (1963) deutete mit anderen Autoren diesen Ikterus als Hepatitis, es handelt sich jedoch hierbei um die cholestatische Wirkung der Östrogene. WILDBOLZ (1948) berichtete über vier Fälle von Mamma-Carcinom-Entstehung bei Männern nach Östrogen-therapie, eine Komplikation, die bei entsprechend hohen Dosen, wie sie bei der Therapie des Prostata-Carcinoms oder des Hodenmalignoms angewandt wird, möglich ist. Komplikationen in Form von Mamma-Carcinomen konnten wir nicht beobachten. Mehrere Patienten zeigten eine psychische Verweiblichung, einmal kam es zu schweren Störungen der vita sexualis mit Exhibitionismus, die sich im Verlauf der etwa 3 Jahre dauernden Therapie mit Progynon M^(R) bei einer Dosis von 40 mg jede 4. Woche bei entsprechender Aufklärung des Patienten und psychotherapeutischer Behandlung wieder normalisierte. Nach Gaben von Diäthylstilböstrol, das wir nur bei drei Patienten anwandten, beobachteten wir einmal einen cholestatisch bedingten Ikterus.

Dosis und Applikation.

Die applizierte Dosis der anfangs verwendeten östrogenwirksamen Substanz Diäthylstilböstrol betrug 25 mg intramuskulär gegeben jede 2.-4. Woche. Seitdem wird ausschließlich das Progynon M^(R)* (Methinyl-Östradiol) verwandt in Dosen von 40 mg ölgiger Lösung, anfänglich bis zum Wirkungseintritt alle 5 Tage gegeben, später alle 14 Tage intramuskulär verabreicht. Nach einigen Monaten werden die Patienten zwischen 2 - 5 Jahre lang fortlaufend alle 3 bis 4 Wochen mit 40 mg Progynon M^(R) intramuskulär behandelt.

Progynon M^(R) - SCHERING, Berlin

4) Ergebnisse der Östrogentherapie

Grundsätzlich werden in unserer Klinik nur Hodenmalignome mit Östrogenen behandelt, bei denen bei Strahlentherapiebeginn bereits Metastasen vorliegen oder aber im Laufe der Behandlungs- bzw. Beobachtungszeit Metastasen auftreten oder hochgradiger Verdacht auf Metastasen besteht. Wegen der Nebenwirkungen der Östrogene wird die Indikation eng gestellt. Die Patienten werden über diese Nebenwirkungen aufgeklärt, drei Patienten lehnten nach der ersten Injektion die Weiterbehandlung mit Östrogenen auf Grund dieser möglichen Nebenwirkungen ab.

Insgesamt überschauen wir 12 Patienten, die über längere Zeit mit synthetischen Östrogenen behandelt wurden. Dabei wurden 5 Seminompatienten mit Metastasen bei Therapiebeginn behandelt; bei einem Patienten traten 10 Monate nach Therapiebeginn Metastasen auf, nach diesem Zeitpunkt erhielt auch dieser Patient Östrogene.

Bei einem siebten Patienten bestand der Verdacht auf Metastasen, auch er wurde deshalb mit Östrogenen behandelt. Es wurden außerdem vier Patienten mit Terato-Carcinomen und ein Patient mit einem Chorionepitheliom antihormonell behandelt.

A. Therapieergebnisse bei Seminomen

Es wurden insgesamt 7 Patienten mit Progynon M^(R) (Äthinyl-Östradiol) bei metastasierenden Seminomen behandelt. Zusätzlich zur Östrogenbehandlung wurde primär die Orchiektomie durchgeführt, anschließend erfolgte die typische Nachbestrahlung der retroperitonealen, iliakalen und paraaortalen Lymphknotenstationen bzw. die Lymphknoten des Mediastinums und der Supraclavikulargrube. Außerdem wurden Metastasen außerhalb der oben genannten Lokalisation strahlentherapeutisch behandelt.

Eine Beurteilung bzw. statistische Auswertung der Therapieergebnisse ist aus diesem Grunde immer erschwert oder manchmal sogar unmöglich, da in jedem Falle die zusätzliche therapeutische Wirkung der Radiotherapie mit in Betracht gezogen werden muß.

Da jedoch nach DU MESNIL DE ROCHEMONT (1958) ein Unterlassen der Radiotherapie als Kunstfehler zu betrachten ist, vor allem bei einem metastasierenden Hodenmalignom, muß dieser Faktor in jedem Falle berücksichtigt werden. Außerdem wird man in manchen Fällen auf eine zusätzliche Zytostatika-Behandlung nicht verzichten wollen. Statistische Überlegungen gestatten nur größere Patientenzahlen. Dennoch sind therapeutische Effekte bei der zusätzlichen Östrogentherapie insoweit feststellbar, daß man über das Ansprechen der verschiedenen Hodentumorarten auf Strahlen- und Zytostatikatherapie weitgehend informiert ist und ebenfalls bei der Beurteilung der Therapieerfolge mit in Betracht ziehen kann.

Auf Grund eigener Beobachtungen ist jedoch an einer therapeutischen, metastasenreduzierenden bzw. metastasenwachstumshemmenden Wirkung der Östrogene bei Hodenmalignomen in den von uns berichteten Fällen nicht zu zweifeln. Von den sieben behandelten Seminopatienten mit Metastasen lebten nach 4 Jahren noch sechs. Alle Patienten wiesen ausgedehnte schwere Metastasierung auf. Im Vergleich zu den Überlebenszeiten, die aus dem Schrifttum im Durchschnitt bei metastasierenden Seminomen angegeben werden, liegen unsere zusätzlich mit Östrogenen behandelten Patienten weit über den angegebenen Überlebenszeiten. Außerdem zeigen sich deutliche Wachstumshemmung bzw. Reduktion des Metastasenwachstums durch Östrogengaben.

4. Therapieergebnisse beim Terato-Carcinom

Insgesamt wurden vier Patienten mit Terato-Carcinomen, die bei Therapiebeginn Metastasen aufwiesen, zusätzlich mit Östrogenen behandelt. Insgesamt läßt sich von diesen nur bei einem Patienten eine deutliche Lebensverlängerung durch die zusätzlichen Östrogengaben nachweisen.

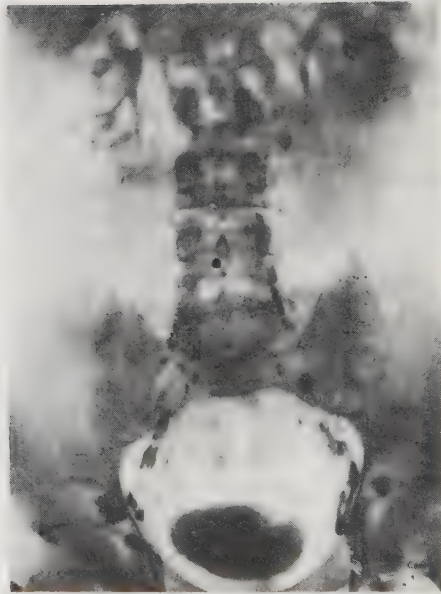


Abb. 31: Lymphangiographie vom 17.2.1965
bei einem 25-jährigen Patienten
mit teratoidem Carcinom,
Lymphknotenmetastasen paraaortal
links in Höhe von LWK III und IV
Der Patient wurde zusätzlich mit
Östrogenen behandelt.

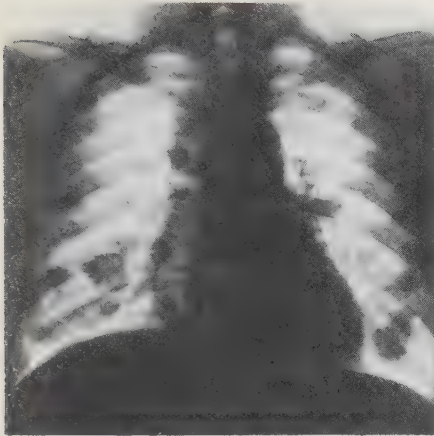


Abb. 32: Lungenübersichtsaufnahme des gleichen Patienten wie Abb. 31 mit multiplen Lungenmetastasen bds. bis 3 cm Ø vom 17.3.1965 bei Beginn der zusätzlichen Östrogentherapie.

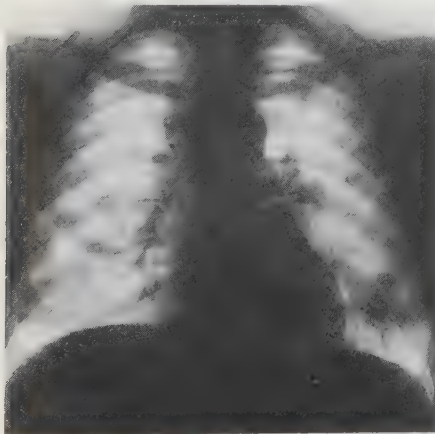


Abb. 33: Die Lungenübersichtsaufnahme vom 13.4.1965 zeigt nach zusätzlicher Östrogentherapie Rückbildungstendenz der Metastasen gegenüber der Aufnahme vom 17.3.1965.

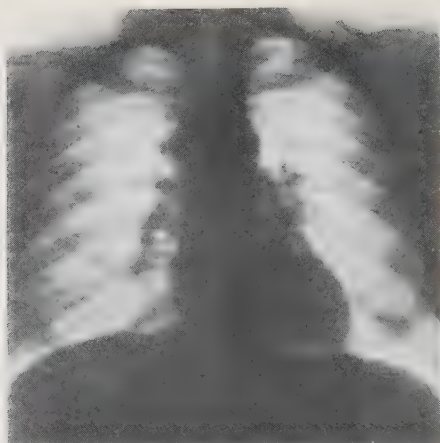


Abb. 34: Lungenübersichtsaufnahme vom 23.9.1965 des gleichen Patienten zeigt nach zusätzlicher Östrogentherapie Verschwinden der Metastasen bis auf eine kirsch kerngroße Verdichtung im rechten Mittelfeld in Höhe der sechsten Rippe.

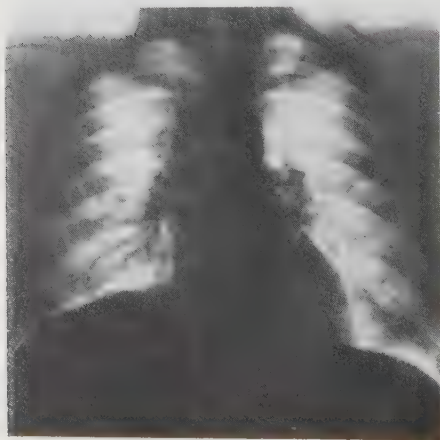


Abb. 35: Lungenübersichtsaufnahme des gleichen Patienten vom 24.2.1969 ohne jede Metastase. Fibrose, vom rechten Hilus in das rechte Spitzenoberfeld reichend.

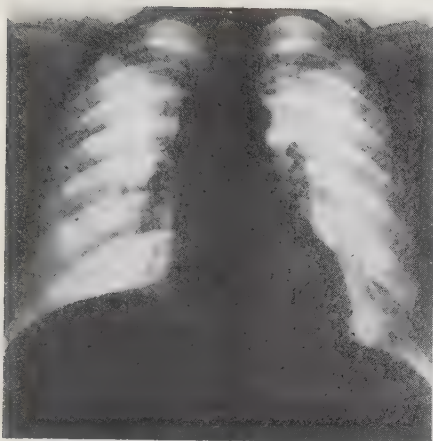


Abb. 36: Lungenübersichtsaufnahme vom 28.8.1969 des gleichen Patienten mit kirschgroßer Metastase im rechten Mittelfeld.

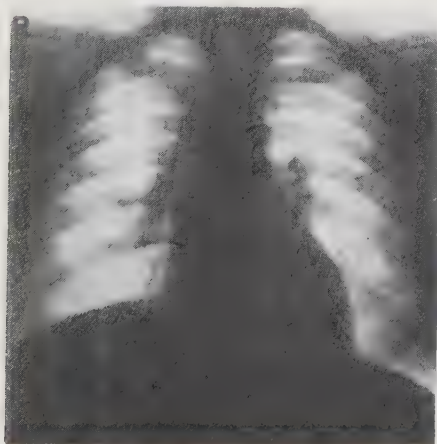


Abb. 37: Lungenübersichtsaufnahme vom 9.10.1969 zeigt nach höheren Östrogengaben wieder Rückbildungstendenz der Metastase ohne Strahlentherapie.

Dieser Patient lebt seit über 5 Jahren nach Diagnosestellung bei ausgedehnter lymphogener und hämatogener Metastasierung eines Terato-Carcinoms. Die Metastasen sind sowohl im rechten Oberbauch als auch in der Lunge völlig zurückgegangen, nur noch zwei kirschgroße Metastasen werden seit dem 9.1.1967 bis heute im Bereich der rechten Lunge beobachtet, sie waren nach Radiatio und zusätzlicher Östrogenbehandlung dann vollständig zurückgegangen, wobei der Tumor im rechten Oberbauch nicht strahlenbehandelt wurde.

Im Oktober 1969 war wieder röntgenologisch eine deutliche Metastasenbildung im rechten Mittel-Oberfeld erkennbar. Nach hochdosierter Östrogentherapie, alle 5 Tage 40 mg Progynon M^(R) i.m., ohne Radiotherapie, war eine Rückbildungstendenz der Metastase nachweisbar.

Therapieergebnisse mit Östrogenen

beim Seminom

Pat. Nr. Alt.	Dat.	Überlebenszeit	Ort u. Zeit d. Metastase	Östrogen- Appl. Dosis und Zeit	Therapie- erfolg	Besonderheiten
(1) 53 J.	8.8. 1964	4 J. Rod	8.8.1964 Multiple Knochenmetastasen bis 26.9.68, general. Met.	5.8.1964 Tod alle 3 Wo. 100 mg Progynon M	Zweimal nach Rad-iat.u.Ös-trog.Mett. Rückbild. Tod in Kachexie	keine
(2) 34 J.	17.9. 1965	lebt	17.9.65 paraaortl. Metastasen	10.11.65- 1. 7.67 17 Monate jed. 5. Tag 40 mg Progynon M 1.4.67 bis 1.4.68 alle 4 Wo. 40 mg Progynon M	Verschwin- den der Me- tastasen	Psych. weibl. verän- dert

Dat. Diag- nose	Überle- benszeit	Ort u. Zeit der Metasta- sen	Östrogen- Appl., Dosis und Zeit	Therapie- erfolg	Beson- derhei- ten
11.5. 1965	lebt gut seit 4 1/2 Jah- ren	11.5.65 multiple Ly.-Kn.- Metastasen Lungen- Metastasen	12.6.65- 1.4.67 jed. 5. Tag 40 mg Pro- gynon M 18.11.67 bis jetzt jed. 14 Tage 40 mg Pro- gynon M	Verschwin- den aller Metasta- sen	Endo- xan 7.6.65 bis 15.5.66 12,8 g.
26.11. 1962	4 Mon. Tod	26.11.62 schwere Hy- dronephrose bei multipl. Ly.-Knoten- Met., Haut- Metastasen	6.12.62 bis Tod alle 14 Tage 25 mg Cyren-A	Rückgang der Me- tastasen	Cholo- stat. Ikterus
17.9. 1965	lebt gut seit 4 J.	Verdacht auf Ly.-Knoten- metastasen sofort	10.11.65 bis 7.7.66 jed. 5. Tag 40 mg Progy- non M 30.1.67 - Nov. 67 jede 14 Tage 40 mg Progy- non M	weitere Metastasen nicht feststell- bar	---
26.6. 1956	13 J. 3 Mon.	Metastasen li. Oberbauch faustgroß 10 Mon. nach Diagnose	26.4.57- 26.6.57 jed. 10 Tage 100 mg Cyren-A Danach jeden Monat 100 mg 5 Jahre lang	Verschwinden der Metasta- sen	1959 Exhi- biti- onis- mus, 1967 Ehe Impo- tenz
16.3. 1960	lebt gut seit 9 1/2 Jahren	16.3.60 Ly.-Knoten- Exstirp.	1.8.60 - 1.8.64 jed. Monat 100 mg Cyren-A.	Kein Wieder- auftreten von Metasta- sen	Ver- weib- lich- ung

Therapieergebnisse mit Östrogenen

beim Terato-Carcinom

Pat. Dat. Nr. Alt.	Überle- benszeit	Ort u. Zeit der Metasta- sen	Östrogen- Appl. Dosis und Zeit	Therapie- erfolg	Besonder- heiten
(1) 25.8. 23 J.1965	5 Mon. Tod	2 Mon. nach Diagn. mul- tiple Lungen- Met. paraaort. Ly.-Knoten- Metastasen	27.10.65 jed. 5. Tag 40 mg bis Tod Progynon M	Unterbauch- Tumor rück- gebildet	Preg. Test: +
(2) 18.2. 23 J.1965	lebt gut seit 4 1/2 Jahren	15.3.65 faust- großer Ober- bauch-Tumor general. Ly.- Knot.-Met. bds. Lungen- Metastasen	15.3.65- 15.5.65 jed. 5. Tag 40 mg Pro- gynon M 15.5.65 bis heute alle 14 Tage 40 mg Progynon M	27.4.65 Lungenmet. zurückgeg. 18.5.65 nur kirschgroße Met. re. Lunge bis heute konstant abdominal. Tu. weg	Preg. Test: -
(3) 1.4. 26 J.1968	8 Mon. Tod	1 1/2 Mon. nach Diagn. Lungen-Met. 11.11.68 Leber-Met.	20.5.68- 10.7.68 40 mg alle 8 Tage, ab 1.7.68 - 22.11.68 alle 5 Tage 40 mg Progy- non M	Tod durch Lebermet.- ruptur Metastasen- zurückge- gangen	Preg. Test: +
(4) 21.4. 24 J.1967	1 Jahr Tod	sofort Lun- genmetasta- sen u. Ly.- Knoten-Meta- stasen	14.9.67 jed. 5. Tag 40 mg Progynon M ab 1.1.68 alle 5 Tage 100 mg bis Tod Progynon M	Metastasen zurückge- gangen	Preg. Test: +

Bei den restlichen drei Patienten war deutlich eine Beeinflußbarkeit der ausgedehnten lymphogenen und auch hämatogenen Metastasierung zu erkennen, die Metastasen zeigten eine deutliche Regression ihrer Ausdehnung bzw. Wachstumshemmung. Es war jedoch bei den drei anderen Terato-Carcinompatienten keinerlei Beeinflussung der Überlebenszeit zu beobachten, sie starben 5 Monate, 8 Monate, 1 Jahr nach Diagnosestellung. Bei allen drei Patienten lag ein positiver Pregnosticon-Test vor, wobei im Vergleich zur Gesamtzahl der beobachteten Terato-Carcinome von den insgesamt 22 Terato-Carcinomen und zwei Pseudoseminomen nur sechs einen positiven Pregnosticon- bzw. Aschheim-Zondek-Test aufwiesen. Diese oben angeführten schlechten Überlebenszeiten der Patienten mit positivem Pregnosticon-Test bei postoperativer Radiotherapie und Östrogen-therapie sind auch erklärbar durch die ausgesprochen schlechte therapeutische Ansprechbarkeit der Hodenmalignome mit größeren trophoblastischen Gewebsanteilen. Es wurde, wie schon oben mehrmals ausgeführt, festgestellt, daß bei zunehmenden trophoblastischen Tumor- bzw. Metastasengewebe die Malignität und damit die therapeutische Unbeeinflußbarkeit des Hodenmalignoms zunimmt.

Ebenfalls wurde ein Chorionepitheliom mit Östrogenen behandelt, wobei sich keinerlei Beeinflußbarkeit der Metastasen zeigte. Sie wuchsen zunehmend weiter, auch die Überlebenszeit wurde in keiner Weise durch die zusätzliche Östrogentherapie beeinflußt. Der Patient kam erst zwei Monate vor seinem Tod in strahlentherapeutische Behandlung, er war ein Jahr und ein Monat vorher an einem Chorionepitheliom in einem auswärtigen Krankenhaus orchiektomiert worden. Eine postoperative Radiotherapie war unterlassen worden.

VI. Diskussion

Über die Genese der Hodentumoren gibt es noch keine einheitlichen Anschauungen, es stehen sich die zwei großen Entstehungstheorien, die "Monistische" und die "Dualistische Theorie" gegenüber. Die Dualistische Entstehungstheorie, die von SCHNYDER und von ALBERTINI vertreten wird, scheint unserer Meinung nach der Kenntnis über die Verschiedenheit der beiden großen Hodentumorgruppen, den Seminomen und den chorialen Carcinomen, vor allen anderen Entstehungsarten am ehesten gerecht zu werden. Seminome, als sogenannte "Dysgerminome", entstehen danach aus den Spermatogonien. Sie sind als hodeneigene Geschwülste zu betrachten. Die Terato-Carcinome, oder choriale Carcinome genannt, zu denen die Embryonalzell-Carcinome, die teratoiden Carcinome, die Pseudoseminome und die Chorionepitheliome zählen, sollen als sogenannte "Dysembryome" aus totipotenten Urkeimzellen entstehen, die vorwiegend in den Keimdrüsen gelegen sind. Diese Geschwulstformationen können auf Grund ihrer Pluripotenz neben anderen Zellformationen mehr oder weniger große trophoblastische Gewebsanteile bilden, die den hormonaktiven Teil dieser Geschwülste darstellen. Auch ihre Metastasen können trophoblastische Zellformationen tragen, ohne daß die Muttergeschwulst trophoblastische Zellen aufweist. In engem Zusammenhang mit diesen Fragen steht das andokrine Verhalten der verschiedenen Hodenmalignome. Bei der Betrachtung der vermehrten Gonadotropinausscheidung bei vorliegendem Hodentumor ist eine Trennung zu machen, zwischen vermehrter Bildung hypophysärer Gonadotropine der Tumorträger und dem vermehrt gebildeten Choriongonadotropin, das im trophoblastischen Gewebsanteil von chorialen Geschwülsten entsteht. Die Hypophysenvorderlappen-Gonadotropine (FSH, ICSH) und das Choriongonadotropin HCG sind verschiedene Hormone nach ihren physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften. Sie sind, biologisch und chemisch, quantitativ bestimmbar und voneinander zu trennen.

Die vermehrte Gonadotropinproduktion des Hypophysenvorderlappens ist bei allen Hodentumoren nachweisbar. Bei den Seminomen stellt sie die einzig vermehrte Gonadotropinbildung dar, sie erreicht nur geringe Werte, nach den biologischen quantitativen Bestimmungen liegen sie zwischen 20 bis 400 ME (Mäuse-Einheiten/l). Die Gonadotropinmengen, die von den chorialen Tumoren bzw. ihren Metastasen gebildet werden, erreichen Aktivitäten bis zu 150000 ME/l. Daß Hodenmalignome in Zukunft nicht nur auf Grund histologischer Kriterien zu differenzieren sind, sondern daß auch auf Grund der Trennung von HVL-Gonadotropinen und Chorion-Gonadotropinen eine Unterscheidung der Dysgerminome von den Dysembryomen möglich ist, stellt auf dem Gebiet der Diagnostik der Hodentumoren einen Fortschritt dar, wird aber wegen meßtechnischer Probleme noch nicht als Routineuntersuchungsmethode durchgeführt.

Der Kryptorchismus als ätiologisches Moment gilt als bewiesen.

Die Auseinandersetzungen in der Therapie der Hodentumoren über eine radikale Lymphadenektomie im Anschluß an eine Ablatio testis wegen eines Hodenmalignoms sind noch im Gange. Über die Notwendigkeit einer postoperativen Radiotherapie bestehen heute keine Zweifel mehr. Auf Grund der großen Treffsicherheit des lymphangiographischen Metastasennachweises können diagnostizierte Lymphknotenmetastasen gezielt operativ entfernt werden; es entfällt damit die Notwendigkeit der radikalen Lymphadenektomie. Vergleichende Gegenüberstellungen von 5-Jahres-Überlebenszeiten von radikal lymphadenektomierten Patienten und nur nachbestrahlten Patienten zeigen keine signifikant besseren therapeutischen Ergebnisse auf der Seite der radikal lymphadenektomierten Patienten (HOPE-STONE). Einige Autoren schlagen hierbei vor, bei Seminomen keine Lymphadenektomie vorzunehmen, während die Terato-Carcinome immer lymphadenektomiert werden sollten.

Gibt man in der Strahlentherapie bei weitgehender Schonung der paralympathischen Gewebsanteile mit Hilfe der Tele-Gamma-Stehfeld-bzw. -biaxialen Pendelbestrahlung zwischen 4 000 und 5 000 R Herddosis bei einer Wochendosis von 1 000 R, die möglichst nicht überschritten werden soll, so bringt man metastasenvernichtende Herddosen an die entsprechenden Lymphknotenstationen.

Bei Verdacht oder gesicherter Metastasierung kann eine zytostatische Therapie anschließend an die Strahlentherapie versucht werden. Endoxan^(R) sowie die "Triple-Drug-Intervall"-Therapie mit den Medikamenten Actinomycin D^(R), Methotrexat^(R) und Chlorambucil^(R) sind die häufigst gebrauchten Zytostatika. Therapeutische Erfolge, wie sie für die operative Therapie und die Strahlentherapie bei verschiedenen Hodentumoren als gesichert gelten können, sind für die zytostatische Therapie wegen fehlender größerer Patientenzahl noch nicht zu übersehen. Bei metastasierenden Hodenmalignomen wird man keine Therapiemöglichkeit auslassen wollen. Eine hormonelle Therapie (mit Androgenen als auch Östrogenen) wird mit allgemeiner Skepsis betrachtet. In der Gießener Universitäts-Strahlenklinik ist der Versuch unternommen worden, bei metastasierenden Hodenmalignomen eine zusätzliche Therapie mit Östrogenen durchzuführen.

Bei metastasierenden Seminomen ist eine günstige metastasenhemmende bzw. metastasenreduzierende Wirkung der Östrogene in Verbindung mit der Radiotherapie eindeutig zu beobachten. Vergleichsgruppen mit und ohne Radiotherapie liegen noch nicht vor, da man bei nachgewiesener Metastasierung in jedem Falle zu der zusätzlichen Östrogenbehandlung eine Radiotherapie der nachgewiesenen Metastasen vornimmt. Lediglich bei einem Patienten mit Terato-Carcinom wurde eine ausschließliche Therapie mit Östrogenen bei einer erneut aufgetretenen Lungenmetastase vorgenommen. Die Lungenmetastase bildete sich allein unter hohen Östrogendosen zurück.

Zur Rückbildung der Lungenmetastasen ist zu bemerken, daß die bei multiplen Lungenmetastasen angewandte Lungenabschnittsbestrahlung keine Tumorvernichtungsdoesen an die Metastasen bringt.

Bei den vier Patienten mit Terato-Carcinomen war in drei Fällen eine wachstumshemmende Wirkung der Östrogene bei dem Metastasenweiterwachstum bzw. bei der Metastasenausbreitung zu beobachten, bei einem Fall war eine Wachstumshemmung nicht nachweisbar. Die Überlebenszeit wurde bei einem von diesen vier Patienten auf über 5 Jahre verlängert, der Patient lebt noch. 4 $\frac{3}{4}$ Jahre nach Diagnosestellung war jetzt wieder eine deutliche Größenzunahme der Lungenmetastase im rechten Mittelfeld zu beobachten. Diese Metastase bildete sich nach hoch dosierter Progynon M - Behandlung ohne Strahlentherapie zurück. Ob es sich hierbei um eine vorübergehende Nichtansprechbarkeit der Hypophyse auf die applizierten Östrogenmengen handelt (vergleichbar mit dem Zusammenbruch der Wirksamkeit der Östrogene beim Prostata-Carcinom nach einer bestimmten Zeit), kann erst nach Weiterbeobachtung des Krankheitsverlaufes beurteilt werden. Die drei anderen Patienten starben nach 5, 8 und 12 Monaten. Diese drei Patienten zeigten einen positiven Pregnosticon-Test, die Metastasen hatten demnach einen mehr oder weniger großen Anteil an trophoblastischem Gewebe. Wenn sich auch kürzere Remissionen einstellten, war bei ihnen die Überlebenszeit nicht durch zusätzliche Östrogengaben beeinflussbar. Eine wirkungsvolle Therapie mit Östrogenen beim metastasierenden Hodenmalignom mit vermehrt trophoblastischen Gewebsanteilen scheint trotz der günstigen Östrogenwirkung auf eventuell mögliche Remissionen nicht zu bestehen. Die guten Therapieerfolge bei den Patienten mit einem Terato-Carcinom bei negativem Pregnosticon-Test könnten durch die sicherlich nur geringen oder fehlenden trophoblastischen Gewebsanteile mitbedingt sein. Die guten therapeutischen Erfolge der Östrogentherapie beim metastasierenden Seminom sind in den von uns berichteten Fällen deutlich, entsprechend dem nicht trophoblastischen Charakter der Seminome.

Der Wirkungsmechanismus der Östrogentherapie beim Hodenmalignom kann möglicherweise dem der Östrogentherapie beim Prostata-Carcinom ähnlich sein. Die therapeutische Wirkung der Östrogene auf die Hodenmalignommetastasen beruht demnach auf einer Hemmung der gonadotropen Partialfunktion der Hypophyse und der damit verbundenen Androgenproduktionshemmung. Eine daraus resultierende Wachstumshemmung der Hodentumormetastasen ist denkbar. Die Wirkungen der anti-hormonellen Therapie von Carcinomen hormonabhängiger Organe sind noch nicht eindeutig geklärt. Die therapeutischen Erfolge der antihormonellen Therapie sind unbestreitbar, wenn auch eine experimentelle Klärung des Mechanismus noch aussteht.

VII. Zusammenfassung

Die malignen Hodentumoren mit ihren zwei großen Gruppen, den Dysgerminomen und den Dysembryomen, sowie ihre Metastasen stellen in ihrer verschiedenen therapeutischen Ansprechbarkeit ein besonderes Problem in der Strahlentherapie dar. Eine zusätzliche zytostatische Therapie nach Operation und Telekobalt-Bestrahlung wird bei Metastasierung vorgenommen. Aus dem Schrifttum wurden 3 220 Patienten mit einem Seminom und 1580 Patienten mit einem chorialen Carcinom zusammengestellt. Diesen 4 800 Fällen mit malignen Hodentumoren werden 72 Fälle aus der Universitäts-Strahlenklinik Gießen und zwei Fälle der Universitätsklinik Erlangen im Hinblick auf ihre Häufigkeit, Altersverteilung, Metastasierung, endokrines Verhalten, Therapie und Therapieerfolge gegenübergestellt.

Verschiedene Theorien über die Genese der malignen Hodentumoren werden diskutiert, wobei ganz besonders auf das Vorkommen von Hodenmalignomen aus ektopischen Keimanlagen hingewiesen wird; im eigenen Krankengut finden sich drei Fälle.

Nach Orchiektomie bei metastasierenden Hodentumoren werden zusätzlich zur gezielten Lymphadenektomie und Strahlentherapie die Patienten der Universitäts-Strahlenklinik Gießen seit etwa 6 Jahren mit Östrogenen (Progynon M^(R)) behandelt.

Es wurden bei 12 Patienten mit einem metastasierenden Hodenmalignom die zusätzliche Wirkung von Östrogenen untersucht. Bei allen 7 Patienten mit einem metastasierenden Seminom war eine Metastasenrückbildung bzw. Verschwinden der Metastasierung zu beobachten, wobei 3 Patienten über 4 Jahre nach Diagnosestellung und 2 Patienten über 10 Jahre überlebt haben. Ein Patient starb 4 Jahre, ein Patient 4 Monate nach Diagnosestellung. Von den 4 Patienten mit einem chorialen Carcinom und einem Patienten mit einem Chorionepitheliom überlebte ein Patient mit einem Teratocarcinom über 5 Jahre (bei Fertigstellung der Tabelle des Krankengutes 4 1/2 Jahre), die Metastasen bildeten sich bei ihm zurück. Bei zwei anderen Patienten mit Teratocarcinomen war eine mäßige Metastasenrückbildung zu beobachten, ohne daß die Überlebenszeit wesentlich beeinflußt worden ist, sie starben 8 Monate bzw. 1 Jahr nach Diagnosestellung. Eine therapeutische Wirkung der Östrogene bei metastasierenden Hodentumoren ist bei den geschilderten Fällen im Hinblick auf das Metastasenwachstum sowie auf die Überlebenszeiten nachweisbar; erst ein größeres Krankengut jedoch ermöglicht weitere Aussagen.

Literaturverzeichnis

ALBERTINI, A. v.

Histologische Geschulst Diagnostik.
Thieme Verlag Stuttgart 1955, S. 283

-- u. U.W. SCHNYDER

Teratome und Seminome des Hodens.
Schweiz.Med.Wochenschrift 17, 1954, 471

ALBOHM, H.

Malignant tumors of the testis treatment at Radiumhemmet.
Acta radiol. (Stockholm) 28, 1947, 669

ALKEN, C.E., H.J. HANSCHKE u. A. TAUPITZ

Chemotherapie der Tumoren des Urogenitalsystems.
In: Therapie maligner Tumoren; hergb. v. E. HOLDER,
F. MEYTHALER u. R. DU MESNIL DE ROCHEMONT
Enke Verlag Stuttgart 1. Bd., 1966, S.709

ALTARAS, J.

Verbesserte Technik der Lymphographie und ihre Ergebnisse
Deutscher Röntgenkongreß 1968, Thieme Verlag Stuttgart

ANDERS, C.J.

Dosierung und Nebenerscheinung von Cyclophosphamid.
In: Cyclophosphamide (Endoxana)
Verlag John Wright and Sons, Bristol 1964, S. 123

ANSFIELD, F.J., B.C. KORBITZ, H. L. DAVIS jr. and G. RAMIREZ

Triple Drug Therapy in Testicular Tumors.
Cancer 24, 1969, 442

APOSTOLAKIS, M.

Experimentelle Grundlagen und klinische Bedeutung der
Forschung auf dem Gebiet der menschlichen hypophysären
Gonadotropine.

Klin.Wschr. 39, 1961, 453

APPERT, O.

Die cytostatische Behandlung eines malignen embryonalen
Hodenmisch-Tumors.

Schweiz. Med.Wschr. 95, 1965, 429

ARMSTRONG, J.G.

Vinblastine Sulfate in the treatment of cancer a review.
Clinical Medicine 73, 1966, 41

ASCHHEIM, S. u. B. ZONDEK

Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn
von Schwangeren.

Klin. Wschr. 6, 1927, 1322

BARTH, G. u. D. RINGLEB

Radiologische und kombiniert radiologisch-cytostatische
Geschwulstbehandlung.

In: Therapie maligner Tumoren; hergb. von E. HOLDER,
F. MEYTHALER u.R. DU MESNIL DE ROCHEMONT

Enke Verlag Stuttgart 1. Bd., 1966, S. 856

BARTH, G.

Halbtiefentherapie

In: Handbuch der Med.Radiologie Band XVI/1

hergb. von VIETEN, H. und F.WACHSMANN

Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New-York 1970

BARTH, G.

persönl. Mitteilung 1968

BATSAKIS, J.G.

Tumors of testis in infancy and childhood.
Arch. Path. 72, 1961, 27

BAUER, K.H.

Das Krebsproblem.
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963,
S. 171 ff., S. 761 ff.

BAUER, K.M. u. F. HESSE

Maligne Hodentumoren.
Zschr. f. Urol. 51, 1958. 595

BEACH, P.D. u. P. BÖTTGER

Diagnose und Behandlung der Hodentumoren
Urologe 1, 1962, 109

BECKER, W.

Die Klinik der Lymphknotenerkrankungen des Halses.
Archiv Ohren-, Nasen- und Kehlkopferkrankungen u.
Zschr. Hals-, Nasen- und Ohren-Heilkunde 182, 1963, 125

BECKER, J., K.H. KÄRCHER u. G. WEITZEL

Elektronentherapie mit Supervoltgeräten.
In: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin
und Krebsforschung. Ergebnisse 1952-1958; hergb. von
SCHINZ, H.R., H.HOLTHUSEN, H.LANGENDORFF, B.RAJEWSKY,
G.SCHUBERT
Thieme Verlag Stuttgart 1959, S. 431

BLOOM, B.

Bericht über maligne Hodengeschwülste.
Strahlentherapie 53, 1935, 611

BLUMENBERG, F.-W.

Möglichkeiten der Malignombehandlung durch Kombination
von Röntgenstrahlen mit medikamentöser Therapie.

Med.Welt 23, 1964, 1267

BODEN, G. and R.GIBB

Radiotherapy and testicular neoplasms.

Lancet 2, 1951, 1195

BODEWIG, H.O.

Hodengeschwülste, ihre Pathogenese, Diagnostik u. Therapie.

Zschr. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten 26, 1959, 226

BONNET, R.

Zur Ätiologie der Embryome.

Mschr. Gebh. u. Gyn. 13, 1901, 149

BRAUN, H. u. H.LEGLER

Zur Therapie maligner Tumoren mit Sexualhormonen.

Strahlentherapie 93, 1954, 490

BROSIG, W. u. A.A.KOLLWITZ

Der heutige Stand der Hormontherapie in der Urologie.

Med. Mitteilungen (SCHERING), 21, 1960, 84

CASTRO, J.R.

Lymphadenektomy and Radiation Therapy in Malignant Tumors
of the Testicle other than Pure Seminoma.

Cancer 24, 1969, 87

CHAMBERLAIN, G.W. and J.H. JAMISON

The treatment of the malignant tumors of the testis.

Amer. J. Röntgen, 46, 1941, 850

CHEVASSU, M.

Les tumeurs de testicule.

Thèse, Paris 1906

--

Traitement chirurgical des cancer du testicule.

Rev. de Chir. 1910

nach SCHNYDER, U.W. (1952)

CHWALLA, R.

Urologische Endokrinologie.

Springer Verlag Wien 1951, S. 514

DAVIS, P.L. and M.H.SHUMWAY

Tumors of the testicle: Temporary suppression of pulmonary metastasis with testosterone.

Journ. Urol. (Baltimore) 80, 1958, 62

DEAN, A.L.

The treatment of testis tumors.

Journ. Urol. (Baltimore)-76, 1956, 439

-- and A.L. DEAN jr.

In: Urology, edited by M.F.CAMPBELL, 2nd edition,
Vol II, 1963, S. 1276

W.B. Saunders Co., Philadelphia and London

DEITERMANN, J.H.

Zur Kenntniss des Seminoms, seines Wesens und seines
Krankheitsverlaufs.

Frankf. Zschr. Pathol. 50, 1937, 231

DIRSCHERL, W.

Die Follikelhormone (Östrogene).

In: Fermente, Hormone, Vitamine; hergb. von AMMON, R. u.
W.DIRSCHERL

Thieme Verlag Stuttgart Bd. II, 1960, S. 176

DIXON, F. and R. MOORE

Tumors of the male sex organs.

Atlas of Tumor Pathology, Section VIII, Washington
Armed Forces Institute of Pathology 1952, fasc. 31 B
and 32,48

--, --

Testicular Tumors. A clinicopathological study.
Cancer 6, 1953, 427

DRUCKREY, H., P. DANNEBERG u. D. SCHMÄHL

Mitosegiftwirkung von Östrogenen.
Naturwissenschaften 39, 1952, 381

DU MESNIL DE ROCHEMONT, R.

Lehrbuch der Strahlenheilkunde.
Enke Verlag Stuttgart, 1958, S. 667

EDER, M.

Hodentumoren.
Lang. Arch. klin. Chir. 322, 1968, 783

EHLERS, P.N., S. OTT u. E. SODER

Über Hodentumoren unter Auswertung des Klinik-Krankengutes
der Jahre 1943 - 1959.
Lang. Arch. klin. Chir. 294, 1960, 511

EICHHORN, H.-J., A.LESSEL, E. RICHTER, K.-H. ROTTE,
G.SCHUBERT u. R. ZÜHLKE

Die 5-Jahres-Ergebnisse in der Krebsbehandlung bei
Strahlentherapie als einziger Behandlungsmethode (nach
den Berichten der Jahre 1953 - 1965)
Strahlentherapie 131, 1966, 227, mit zusätzlichem Anhang,
durch den Verfasser angefügt.

EKMAN, H., G.GIERTZ, G.JÖNSSON u. G. NOTTER

Tumors of the Testicle.

XIII^e Congrès de la Société Internationale d'Urologie
Vol 1, 1964, 25

ENDTNER, B.u.E.WILDBOLZ

Tumoren der abführenden Harnwege und des männlichen
Genitale.

In: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten; hergb. von
BARTELHEIMER, H. u. H.J. MAURER
Thieme Verlag Stuttgart 1962, S. 285

ENGELKING, R., H.J. EWALD, K.FUCHS u.H.FÜRSTENAU

Hodentumoren.

Lang. Arch.klin.Chir. 322, 1968, 828

ENNUYER, A.

Radiotherapie des métastases des tumeurs germinales du
testicle.

Bulletin du Cancer 53, 1966, 307

EWING, J.

Teratoma testis and its derivatives.

Surg.Gynek. obstet. 12, 1911, 230

FARKAS, L., G.LUSZTIG u. F. KARPATI

Beiträge zur Klinik und Pathologie der bösartigen
Hodengeschwülste.

Zschr. Urol. 51, 1958, 580

FEIN, R.L. and D.O. TABER

Foot Lymphography in the Testis Tumor Patient. A Review
of Fifty Cases.

Cancer 24, 1969, 248

FERGUSON, R.S.

Studies in the diagnosis and treatment of teratome of testis.

Am. J.Röntgen, 31, 1934, 356

FERGUSON, J.D.

Tumours of the testis.

Brit. J. Urol. 34, 1962, 407

FRIEDMAN, N.B. and R.A. MOORE

Tumors of testis: report on 922 cases.

Milit. Surg. 99, 1946, 573

FRIEDMAN, M. and A.-J. DI RIENZO

Treatment of trophocarcinome of the testis.

Radiology 80, 1963, 550

GALLE, P.

Einfluß der Endoxan-Langzeitbehandlung auf die Leberfunktion.

Wien. klin.Wschr. 77, 1965, 644

GERHARTZ, H.

Klinische Ergebnisse mit Cyclophosphamid und Trisaethyleniminobenzochinon.

In: Chemotherapie of Cancer; hergb. von PLATTNER, A.

Amsterdam 1964, S. 62

GILBERT, J.B. and J.B. HAMILTON

Studies in malignant testis tumors.

Surg. Gynec. obstet. 71, 1940, 731

GÖDDE, ST. u. W. VAHLENSIECK

Transperitoneale Lymphadenektomie und cytostatische Nachbehandlung maligner germinaler Tumoren.

Lang. Arch. klin. Chir. 322, 1968, 831

GÖGL, H. u. F.J. LANG

Geschlechtsorgane.

In: Lehrbuch der spez. path. Anatomie; hergb. von KAUFMANN,
E. und M. STAEMMLER

Gruyter Verlag Berlin Bd. II, 1957, S. 1

GORDON-TAYLOR, G. u. N.R. WYNDHAM

On malignant tumors of the testicle.

Brit.Journ. Surg. 35, 1947, 6

GRASSET, D.

Les tumeurs du testicule.

Presse méd. 71, 1963, 921

GREMMEL, H. u. W. SCHULTE-BRINKMANN

Maligne Hodentumoren. Ergebnisse nach Behandlung durch
Operation, ionisierende Bestrahlung und Cytostatica.

Der Radiologe 7, 1964, 209

GRIMMER, H.

Teratoides Carcinom des Hodens (malignes Teratom, embryonales
Carcinom).

Zschr. für Haut- u. Geschlechtskrankheiten 11, 1966, LXIX

GURLT, E.

Geschichte der Chirurgie nach ihrer Ausübung, Nachdruck
Hildesheim 1964 der Ausgabe Berlin 1898

Georg Olms Verlag 3, 1964, 752

HAMBURGER, CH., F. BANG u. J.NIELSEN

Die Hodentumoren.

Acta path. anat. et microbiol. scand. 13, 1936, 75

--

On the nature of gonadotrophin in cases of malignant
tumors of the testis.

Acta path. anat. et microbiol. scand. 18, 1941, 457

--

Gonadotrophins and sex hormones in cases of malignant tumors of the testis.

J. of Endocrin. 5, 1947, 14

HESS, F.

Die Strahlentherapie.

In: Therapie maligner Tumoren; hergb. von HOLDER, E., F.MEYTHALER u. R. DU MESNIL DE ROCHEMONT

Enke Verlag Stuttgart Bd. III, 1969, S. 121

HESS, P.

Die Strahlentherapie der Seminome.

Strahlentherapie 104, 1957, 254

HELLNER, H., R.NISSEN u. K. VOSSCHULTE

Lehrbuch der Chirurgie.

Thieme Verlag Stuttgart 1967, ". 733

HELLRIEGEL, W. u. R. JESTÄDT

Über Lebenserwartung der bestrahlten Hodengeschwülste.

Strahlentherapie 103, 1957, 494

HICKINBOTHAM, P.F.J.

Malignant tumors of the testicle.

Brit. J.Urol. 22, 1950, 87

HOBSON, B. and L.WIDE

Human chorionic gonadotrophin excretion in men and women with invasive trophoblast assayed by an immunological and biological method.

Acta Endocrin. 58, 1968, 473

HÖST, H. u. T.STOKKE

The treatment of malignant testicular tumors of the norwegian Radium Hospital.

Cancer 12, 1959, 323

HOHL, K.

Therapie und Prognose des Seminoms.
oncologia 6, 1953, 195

HOHLWEG, W. u. G. DÖRNER

Zum Wirkmechanismus von Stilböstroldiphosphat (Honvan) beim Prostatacarcinom.
Münch. med.Wschr. 102, 1960, 2603

HOLDER, E.

Pyelogrammveränderungen bei retroperitonealen Tumoren.
Lang. Arch. klin. Chir. 272, 1952, 281

HOPE-STONE, H.F., J.P. BLANDY and A.D.DAYAN

Treatment of tumors of the testis.
Brit.Med.J. Nr. 5336, 1963/I, 984

HUGGINS, CH., and C.V.HODGES

Studies on prostatic cancer; effect of castration, of estrogen and of androgen injektion on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate.
Cancer Res. 1, 1941, 293

HUTH, W.

Leitsymptom: Hodenschwellung
Münch. med.Wschr. 104, 1962, 545

IMMEL, L. u.C. SCHIRREN

Der sogn. "Hodentumor" - differentialdiagnostische Erwägungen.
Zschr. für Haut- und Geschlechtskrankheiten XL, 1966, 7

JOHNSON, G.C

Seminome Q.E. D.
Radiology 80, 1963, 539

KAHLAU, G.

Zur experimentellen Erzeugung von Hodentumoren beim Hahn durch Injektion von Zinklösungen.

Frankfurt. Zschr. Path. 50, 1937, 281

KAPLAN, G., A.E.COHEN u. B.ROSWITH

Bilateral testicular tumors, results in 133 cases following bilateral orchidopexy.

Americ. Joun. Med.Ass. 144, 1950, 1557

KARL, H.J.

Endokrine Funktion von Hodentumoren.

Lang. Arch.klin.Chir. 322, 1968, 794

KARLSON, P.

Biochemische Wirkungsweise der Hormone.

Dtsch.med.Wschr. 14, 1961, 668

KEISER, G., K.BRUNNER u.G.MARTZ

Klinische Erfahrung mit Vincoleukoblastin, einem neuen Cytostaticum.

Schweiz. Med.Wschr. 92, 1962, 486

KEPP, R.K.

Grundlagen der Strahlentherapie.

Thieme Verlag Stuttgart 1952

-- u. H.KOESTER

Die Anwendung von Zytostatika in der gynäkologischen Tumorthherapie.

Med Mschr. 16, 1962, 588

KLOSTERHALFEN, H.

Verhandlungsberichte der Deutschen Gesellschaft für Urologie.

1962, S. 69

KIESSLING, W. u. TH. MÜLLER

Der Pregnosticon^(R)-Test, eine einfache Schnellmethode zur Erkennung von Hodentumoren mit Gonadotropin-Ausscheidung. Med.Klin. 59, 1964, 1863

KIMBROUGH, J.C. and J.C. DENSLOW

Malignant disease of the testicle. Journ. Urol. 65, 1951, 611

KÖHLER, K. u. H. PLATZBECKER

Zur Prognose und Therapie der malignen Hodentumoren. Zschr. Urol. 59, 1966, 213

KÖNIG, K. u. J.G.MOORMANN

Therapie der malignen Hodengeschwülste. Dtsch.med. Wschr. 32, 1968, 1531

KÖRNER, F. u. D.HILWEG

Der Aussagewert der Lymphographie zur Erkennung von retroperitonealen Metastasen bei malignen Hodentumoren. Lang. Arch. klin. Chir. 322, 1968, 822

KORNHUBER, B. u. I. von AUER

Beitrag zur zytostatischen Tumorbehandlung in der Pädiatrie. Dtsch. med.Wschr. 90, 1965, 657

KUTTIG, H.

Hodentumoren.

Lang. Arch. klin. Chir. 322, 1968, 811

-- u. D. SUNARIC

Klinische Erfahrung und Ergebnisse nach Telekobalttherapie maligner Hodentumoren. Strahlentherapie 127, 1965, 323

LANGHAMMER, H.

Die Lymphographie bei malignen Hodentumoren.

Fortschr. Röntgenstr. 110, 1969, 191

LEDDY, E.T. u. A.U.DESJARDINS

Radiotherapy for tumors of the testis.

Radiology 31, 1938, 293

LEWIS, L.G.

Radioresistant testis tumors; results in 133 cases;

5-year follow up.

Journ. Urol. (Baltimore) 69, 1953, 841

LEWIS, E.L., R.E.JOHNSTON, R.B. ROWE and J.C. KIMBROUGH.

Retroperitoneal lymph node dissection: intercosto-inguinal approach.

Journ. Urol. (Baltimore) 67, 1952, 338

LI, M.C., W.F. WHITMORE jr., R. GOLBEY and H. GRABSTALD

Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis.

J.A.M.A. 174, 1960, 1291

LINKE, A.

Indikationen für die medikamentöse Therapie der Hämoblastosen und malignen Tumoren.

Fortschr. Med. 80, 1962, 445

MACKENZIE, A.R.

Chemotherapy of metastatic testis cancer.

Cancer 19, 1966, 1369

MARCHAND, F.

Über die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur Entwicklungsgeschichte, besonders der Keimblattlehre.

Verh.d.dtsch.Ges.Path. II, 1900, 38

MARTIN, H. u. A.KAUFMANN

Kombinierte Chemo- u. Strahlentherapie bei metastasierenden Seminomen.

Strahlentherapie 92, 1953, 402

MASCH, F.

Klinik, Therapie und Prognose der bösartigen Hodentumoren und ihre Rezidive.

Strahlentherapie 113, 1960, 217

MELICOW, M.M.

Classification of tumors of testis, clinical and pathological study based on 105 primary and 13 secondary cases in adults and 3 primary and 4 secondary cases in children.

J.Urol. 73, 1955, 574

MERREN, D.D., S.A.VEST and CH. H. LUPTON

Treatment of malignant tumors of the testis.

J.Urol. 65, 1951, 128

MICHALOWSKY, I.

Eine experimentelle Erzeugung teratoider Geschwülste der Hoden beim Hahn.

Virch.Arch. path. Anat. 267, 1928, 27

MOORE, R.

Teratoid tumors of testis.

J.Urol. 65, 1951, 693

MÜLLER, K.

Cancer Testis. Thesis, Munksgaard.

Kopenhagen 1962

NOTTER, G.

Die Behandlung maligner Testistumoren am Radiumhemmet Stockholm: Bericht über 247 Patienten.

Acta radiol. 45, 1956, 483

-- u. C.G. HELANDER

Über den Wert der Cavographie bei Diagnose und Behandlung retroperitonealer Tumormetastasen.

Fortschr. Gebiet d. Röntgenstr. 89, 1958, 409

-- and N.E. RANUDD

Treatment of malignant testicular tumors.

Acta Radiol. Vol. 2, 1964, 273

OBERNDORFER, S.

Die inneren männlichen Geschlechtsorgane.

In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie

und Histologie; hergb. von HENKE, F. u.O. LUBARSCH

Springer Verlag Berlin Bd. VI/3, 1931, S. 427

OSSMAN, R. and J.W.MORROW

Myeloma of testicle, a case report.

J.Urol. 96, 1966, 352

PATTON, J. and N.MALLIS

Tumors of the testis.

J.Urol. 81, 1959, 457

PAUL, O.

Zur Strahlentherapie der Hodentumoren und ihrer Metastasen.

Strahlentherapie 114, 1961, 426

PELOT, H.

Tumeurs malignes du testicule.

J.Urol. 57, 1951, 480

PEYRON, A.

Sur la pathologie comparée du séminome dans le testicule.

Avec démonstration histologique.

Bull. Assoc. franc. par l'étude du Cancer 25, 1936, 103

--

Sur la coexistence de l'embryome et du séminome sur le même testicule.

Bull. Assoc. franc. par l'étude du Cancer 25, 1936, 422

PFANNENSTIEL, J.

Über die papillären Geschwülste des Eierstocks; anatomische und klinische Untersuchungen zur Frage ihrer Malignität.

Arch. Gynäk. 48, 1895, 507

PROSSOR, T.M.

Malignant disease of the testis.

Brit. J. Surg. 38, 1951, 473

RAU, H. u. K.REEH

Diagnose, Therapie und Prognose beim malignen Hodentumor.

Lang. Arch. klin. Chir. 316, 1966, 129

RAUSCH, L.

Über den Vorgang der Erholung im bestrahlten Gewebe, zugleich ein Beitrag zur Frage der Kombinationsnoxe.

Strahlentherapie 118, 1962, 276

REINHARDT, K.

Die Diagnose und Therapie der Hodentumoren.

Dtsch. med. Wschr. 81, 1956, 852

RENNER, W.

Untersuchungen an 68 nach Semikastration bestrahlten Seminompatienten mit und ohne Metastasen.

Fortschr. Gebiet der Röntgenstr. 75, 1951, 577

RINGLEB, D.

Experimente zur Problematik radiologisch-zytostatischer Kombinationsbehandlung.

Habil. Schrift Gießen 1967

--

Zur Problematik radiologisch-zytostatischer Kombinations-
behandlung.

Fortschr.Med. 86, 1968, 51

-- u. H.G. GRUNDNER, R.KRIEG u. R. STECKENMESSER

Untersuchungen zum Verständnis der Problematik radio-
logisch-zytostatischer Kombinationsbehandlung.

Strahlentherapie 137/6, 1969, 680

--

Konventionelle Tiefentherapie von Stehfeldern aus.

In: Handbuch der Med.Radiologie Bd. XVI/1 hergb. von
VIETEN H. und F. WACHSMANN

Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1970

ROBERTS, J.B.

Excision of the lumbar lymphatic nodes and spermatic
vein in malignant disease of the testicle.

Am.Surg. 36, 1902, 539

RÖDEL, K., D. RINGLEB und G.BARTH

Biaxiale Telekobalt-Pendelbestrahlung der paraaortalen
Lymphknoten.

Strahlentherapie 139, 1969, 641

RÖHR, L. u. K. HOCHBERG

Beitrag zur Klinik und Therapie der Hodentumoren.

Urologe 7, 1968, 311

ROLL, A. u. H.P. MISSMAHL

Morphologische Leukozytenveränderungen bei Endoxan-Be-
handlung.

Med.Welt 19, 1965, 1026

ROTH, F.

Über die bösartigen Hodengeschwülste insbesondere das Chorion-epitheliom und die Möglichkeit der Spontanheilung des primären Hodenteratoids mit einem Beitrag zur Frage des Diabetes insipidus.

Zschr. Krebsforschung 57, 1950, 21

ROTHAUGE, C.F.

Cytostatica bei Nieren-, Blasen- und Hodentumoren.

Urologe 1, 1962, 117

--, O. WELLER u. R. SCHUCHARDT

Die Wirkung von Diäthyldioxystilbendiphosphat (Honvan^(R)) auf die Keimdrüse und die Gonadotropinausscheidung beim Mann.

Klin.Wschr. 41, 1963, 90

--. J.-E. WILDBERGER, G.SZASZ u.V.GRAEF

Die Behandlung des Prostata-Carcinoms in endokrinologischer Sicht.

Urologe 8, 1969, 237

--

Zur Frage der Orchiektomie, Probeexcision oder Probediagnose bei malignen Hodentumoren.

Persönl. Mitteilung 1968, 1969

RÜTTIMANN, A. u. M.S. DEL BUONO

Die Lymphographie.

In: Ergebnisse der Medizinischen Strahlenforschung, Neue Folge; hergb. von SCHINZ, H.R., R.GLAUNER, A.RÜTTIMANN
Thieme Verlag Stuttgart Bd. I, 1964, S. 248

SAINT-DONAT

Nouvelle observation sur la pratique des accouchements.
Pierre Amand, Paris 1715, nach SCHNYDER, U.W. (1951)

SAUER, H.R. u. E.M. BURKE

Prognosis of the testicular tumors.
J.Urol. 62, 1949, 69

SCHERER, E.

Die Behandlung mit zytostatischen Substanzen bei
Karzinomen und Sarkomen im Rahmen der Strahlenklinik.
Sonderbände Strahlentherapie 43, 1959, 254

SCHNEIDER, R.

Beitrag zur Wirkungsweise einiger Zytostatika und ionisierender Strahlen.
Strahlentherapie 126, 1965, S. 213, S. 339

SCHNYDER, U.W.

Beiträge zur Lehre der Chorialen Carcinome des Hodens.
Schweiz. Zschr. Allgem. Path. u. Bakteriologie. XIV., 1951, 298

--

Zur Frage der Seminome und Pseudoseminome des Hodens.
Schweiz. Zschr. Allgem. Path. u. Bakteriologie. XV, 1952, 331

SCHULTE-BRINKMANN, W. u. M. HOHN

Über Erfahrungen mit dem Zytostatikum Endoxan.
Strahlentherapie 121, 1963, 625

SHIVERS DE, CH.H. u. H.D. AXILROD

Clinical effect of estrogen therapy on metastatic lesions
from carcinoma of testis.
J.Urol. (Baltimore) 67, 1952, 537

SIGEL, A.

Hodentumoren.

Lang. Arch. klin. Chir. 322, 1968, 800

SLYCK van, E.J. u. G.A. BERMUDEZ

Radiation nephritis.

Yale Journal of Biol. and Med. Vol. 41, 1968, 243

SOANES, W.-A. u. C.C. DODSON

The adrenal response to irradiation on patients with testicular tumors.

J.Urol.(Baltimore) 72, 1954, 705

SORBA, M.

Gonadotrophines et tumeurs testiculaires.

Helvet. chir. acta 13, 1946, Supplem. II

STAEELER, W.

Klinik und Praxis der Urologie.

Thieme Verlag Stuttgart 1959, S. 867

STALAND, B.

Cytostatika und embryonale Hodenmischstumoren.

Schweiz. Med. Wschr. 96, 1966, 85

STEHLIN, J.S. jr., J.S. JONES, C.GRIGLER and O.CREECH

Lymphadenectomy via the transperitoneal (anterior abdominal) approach for cancer of the testis.

Amer.J. Surg. 97, 1959, 756

--,-- and C. GRIGLER

In: Treatment of cancer and allied diseases VII; edited by PACK, G.T. and I.M. ARIEL

New York, Harper a. Row, 1962

STEPHEN, R.

The clinical presentation of testicular tumours.

Brit. J.Urol. 34, 1962, 448

SWOBODA, G.

Beitrag zur Klinik der Hodentumoren.

Wien. Med. Wschr. 116, 1966, 193

TESCHENDORF, W.

Ganzkörper- und Abschnittsbestrahlung beim Menschen

In: Handbuch der Med. Radiologie Bd. XVI/1 hergb. von

VIETEN, H. und F. WACHSMANN

Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New-York 1970

THELEN, A.

Geschwülste des Hodens.

In: Therapie maligner Tumoren; hergb. von HOLDER, E.,

F. MEYTHALER u. R. DU MESNIL DE ROCHEMONT

Enke Verlag Stuttgart Bd. 2, 1968, S. 762

THOMPSON, H.T.

The clinical prognosis in testicular tumors: An analysis
of 48 cases.

Journ. Urol. 69, 1953, 299

THOMPSON, I. M., J.WEAR, C.ALMOND, E.J.SCHEWE, J. SALA

An analytical survey of 178 testicular tumors.

J. Urol. (Baltimore) 85, 1961, 173

TWOMBLY, G. H.

Relationship of hormones to testicular tumors.

Surgery 16, 1944, 181

VAHLENSIECK, W.

"Erweiterte Semikastration", Lymphadenektomie und "erweiter-
te Lymphadenektomie", Radiotherapie und zytostatische

"Triple-drug-Intervalltherapie" bei germinalen Hodentumoren.

Zschr. Urol. 61, 1968, 537

VOSS, H.E.

Die Hormone des Hypophysenvorderlappens.

In: Fermente, Hormone, Vitamine; hergb. von AMMON,
R. u. W. DIRSCHERL

Thieme Verlag Stuttgart Bd. II, 1960, S. 564

WALDEYER, W.

Die epithelialen Eierstocksgeschwülste, insbesondere
die Kystome.

Arch. Gynäk. 1, 1870, 252

WALTHER, H.E.

Krebsmetastasen.

Schwabe u. Co., Basel 1948, S. 428

WELLER, S. u. H.E.KÖHNLEIN

Beiträge zur Chirurgie der Hodentumoren.

Münch. Med.Wschr. 13, 1961, 669

WHITMORE, W.

Some Experiences with retroperitoneal lymph node dissection
and chemotherapy in the management of testis neoplasms.

Brit. J.Urol. 34, 1962, 436

WIDE, L. and C.A. GEMZELL

An immunological Pregnancy Test.

Acta Endocrin. 35, 1960, 261

WILDBOLZ, E.

Lehrbuch der Urologie.

Springer Verlag 1959

--

Das Prostatakarzinom und seine hormonale Behandlung.

Deutsch. med.Wschr. 29/32, 1948, 305

WILMS, M.

Die teratoiden Geschwülste des Hodens, mit Einschluß der
sog. Cystoide und Enchondrome.

Beitr. path. Anat. u. allgem. Path.

Jena 19, 1896, 233

WINKEL zum, K.

Radioisotopendiagnostik bei urologischen Tumoren.

UROLOGE 2, 1964, 158

WINKLER, K.

Hormonbehandlung in der Dermatologie.

Gruyter Verlag Berlin 1962, S. 91

ZONDEK, B.

Maligne Hodentumoren und Hypophysenvorderlappenhormone.

Hormonale Diagnostik aus Harn, Hydrocelenflüssigkeit
und Tumorgewebe.

Klin. Wschr. 11, 1932, 274

--

Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens.

Springer Verlag Berlin 1931

Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. G. Barth danke ich für die Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Dr. W. Kern, Oberarzt der Röntgenklinik, bin ich für die jederzeit gewährte Hilfe, insbesondere bei Fragen auf dem Gebiet der Strahlentherapie, sehr zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor C. F. Rothauge danke ich für wertvolle Hinweise bei urologischen Fragestellungen.

Herrn Professor Dr. J. Kracht danke ich für die Überlassung der Histologiebefunde.

Lebenslauf

Am 2.1.1939 wurde ich, Dorothea Maria Steckenmesser, geb. Zimmer, in Gießen als Tochter des Rechtsanwalts und Notars Dr. Gottfried Zimmer und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Kübel, geboren.

Von 1946 bis 1950 besuchte ich die Volksschule in Gießen, von Herbst 1950 bis Ostern 1957 war ich Schülerin des Gymnasiums Ricarda-Huch-Schule Gießen, das ich mit der Unterprimareife verließ, um eine Ausbildung als Medizinisch-Technische-Assistentin in Gießen im Herbst 1957 zu beginnen. Am 18.9.1959 bestand ich das Examen an der Lehranstalt für Med.-Techn.-Assistentinnen in Gießen. Vom 1.10.1959 bis 30.9.1960 arbeitete ich als Med.-Techn.-Assistentin am Physiologisch-Chemischen Institut in Gießen.

Vom Frühjahr 1960 bis zum Frühjahr 1961 besuchte ich die Abendschule in Gießen, um meine Reifeprüfung vorzubereiten, die ich am 24.3.1961 am Realgymnasium Liebigschule Gießen als Nichtschüler bestand.

Im Sommersemester 1961 begann ich das Medizinstudium an der Justus Liebig-Universität Gießen, wo ich am 4.5.1962 das Vorphysikum bestand. Das Physikum bestand ich am 15.10.1964 an der Universität des Saarlandes Saarbrücken (Homburg/Saar). Nach einem Semester Studium an der Universität Innsbruck setzte ich mein Studium an der Universität Frankfurt/Main fort. Dort bestand ich am 11.4.1968 die ärztliche Prüfung. Meine gesamte Medizinalassistentenzeit leistete ich an verschiedenen Gießener Universitätskliniken ab.

Im Januar 1970 erhielt ich meine Approbation als Ärztin.

